SERIE A, N° 4492
N° D'ORDRE 5339

THÈSES

PRESENTEES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Pierre LONGEVIALLE

1re THESE - ETUDE CHIMIQUE DES ALCALOIDES EXTRAITS DES FEUILLES DE L'HOLARRHENA ANTIDYSENTERICA (L.) WALL.
SYNTHESE ET PROPRIETES DE QUELQUES β AMINO-ALCOOLS STEROIDIQUES

2e THESE - PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

Soutenues le 21 mai 1965 devant la Commission d'examen.

MM. C. PREVOST — Président
M. JANOT, M. FETIZON — Examinateurs

SERIE A, N° 4492
N° D'ORDRE 5339

THÈSES

PRESENTEES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Pierre LONGEVIALLE

1re THESE - ETUDE CHIMIQUE DES ALCALOIDES EXTRAITS DES FEUILLES DE L'HOLARRHENA ANTIDYSENTERICA (L.) WALL.
SYNTHESE ET PROPRIETES DE QUELQUES β AMINO-ALCOOLS STEROIDIQUES

2e THESE - PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

Soutenues le 21 mai 1965 devant la Commission d'examen.

MM. C. PREVOST Président
M. JANOT }
M. FETIZON } Examinateurs

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

Doyen... M. ZAMANSKY

PROFESSEURS

BRELOT.....	T	Analyse supérieure
PRENANT.....	T	Anatomie et histologie comparée
GRASSE	T	Evolution des êtres organisés
PREVOST.....	T	Chimie organique
WYART.....	T	Minéralographie
TEISSIER.....	T	Zoologie
MANGENOT.....	T	Biologie végé (Orsay)
AUGER.....	T	Physique quantique et relativité
MONNIER.....	T	Physiologie générale
PIVETEAU.....	T	Paléontologie
ROCARD.....	T	Physique ENS
CARTAN.....	T	Mathématiques ENS
LAFITTE.....	T	Chimie générale
N.....	T	Géométrie supérieure
COULOMB.....	T	Physique du globe
Mle COUSIN.....	T	Biologie animale SPCN
CHRETIEN.....	T	Chimie minérale
BOCQUET.....	T	Zoologie
KASTLER.....	T	Physique ENS
EPHRUSSI.....	T	Génétique
RIVIERE.....	T	Géologie SPCN & sédiment (Orsay)
GAUTHERET....	T	Biologie végétale PCB
LUCAS R.....	T	Recherches physiques
THOMAS A.....	T	Biologie cellulaire
ARNULF.....	T	Optique appliquée
MORAND	T	Physique enseignement
SOLEILLET.....	T	Physique PCB
FORTIER.....	T	Mécanique exp. des fluides
DRACH.....	T	Zoologie
QUENEY.....	T	Météo & dynamique atmos
GALLIEN.....	T	Embryologie
EICHORN.....	T	Botanique
DE CUGNAC	T	Biologie végétale SPCN
Mle CAUCHOIS..	T	Chimie physique
THELLIER.....	T	Physique du globe
L'HERITIER	T	Biologie générale Orsay
GRIVET.....	T	Radioélectricité Orsay
PONCIN.....	T	Mécanique générale
DU BREUIL.....	T	Arith & Théorie des nombres
QUELET.....	T	Chimie organique
CAGNIARD.....	T	Géophysique appliquée
CHAMPETIER..	T	Chimie macromoléculaire
CUVILLIER....	T	Micropaléontologie
JUNG.....	T	Géologie
TRILLAT.....	T	Microscopie et diffrac-élec
WIEMANN.....	T	Chimie organ. & structurale
JACQUINOT....	T	Spectrocospie et physique céleste (Orsay)
VASSY.....	T	Physique de l'atmosphère
DESTOUCHES..	T	Théorie physique
AMIEL.....	T	Chimie générale
HOCART.....	T	Minérall & cristal
J. P. MATHIEU.	T	Physique optique
COUTEAUX....	T	Cytologie
MAY.....	T	Zoologie
CHOQUET.....	T	Théorie des fonctions et topologie
FELDMANN....	T	Biologie végétale marine
GUINIER.....	T	Physique des solides (Orsay)
JOST.....	T	Physiologie comparée
FORTET.....	T	Calcul des probabilité et physique mathématiques
SCHWARTZ....	T	Calcul dif & Intégral
CHOUARD.....	T	Physiologie végétale
MALAVARD....	T	Aviation (technique aéron.)
NORMANT.....	T	Synthèse organique
BENARD.....	T	Chimie minérale
BUVAT.....	T	Botanique ENS
DUGUE.....	T	Statistique mathématiques
SOULAIRAC....	T	Psychophysiologie
ULRICH.....	T	Physiologie végé. Appli.
MARECHAL....	T	Optique théo. & appliquée
KIRRMANN....	T	Théories chimiques
CHADEFAUD...	T	Botanique
Mle LE BRETON	T	Physio de la nutrition
LELONG.....	T	Appli de l'ana. à la géométrie
DEVILLERS....	T	Anatomie & histo comparées
EHRESMANN...	T	Topologie algébrique
FRANCON.....	T	Physique SPCN
GLANGEAUD..	T	Géogra. phys. & géol.
DODEMENT....	T	Mathématiques MGP
PISOT.....	T	Technique math de la physique
ROCH.....	T	Géologie
SCHATZMANN .	T	Astrophysique
TERMIER.....	T	Géologie générale
ZAMANSKY....	T	Mathématiques générale
LENNUIER.....	T	Physique MGP
RIZET.....	T	Génétique Orsay
ROUTHIER.....	T	Géologie appliquée
Mme TONNELAT	T	Physique théorique
DIXMIER.....	T	Mathématiques MPC
SOUCHAY.....	T	Chimie générale
AIGRAIN.....	T	Electro,techn,géné.
BRUSSET.....	T	Chimie systématique
M. LEVY.....	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay)
Mme CHAIX....	T	Chimie biologique
Mme HUREL PY	T	Biologie végétale PCB
PANNETIER...	T	Chimie générale
BRUN.....	T	Mécanique des fluides I
LEDERER.....	T	Chimie biologique (Orsay)
Mme DUBREIL.	T	Mathématiques (agréga)
Mme LELONG..	T	Math II ENS
BELLAIR.....	T	Géologie SPCN
COTTE.....	T	Physique électricité
DUBOIS J. E....	T	Chimie organique
LAMOTTE.....	T	Zoologie ENS
MICHEL A.	T	Chimie minérale Orsay
OLMER	T	Energétique générale
ROUAULT.....	T	Electricité (Orsay)
GAUTHIER.....	T	Mecanique appliquée
BARCHEWITZ..	T	Chimie physique
BROSSEL.....	T	Physique atomique
BUSER.....	T	Physiologie comparée
CAMUS.....	T	Physio. végé.
CASTAING.....	T	Physique II thermo (Orsay)
CURIEN.....	T	Minéralo & cristal
MOYSE	T	Physio. végé. (Orsay).
Mme CHARNIAUX-COTTON.....	T	Evolution des êtres organisés
POSSOMPES...	T	Zoologie
PULLMANN....	T	Chimie quantique
TEILLAC.....	T	Physique nuc. et radioactiv. (Orsay)
TONNELAT....	T	Bio physico chim (Orsay)
VILLE.....	T	Econométrie
WILLEMART...	T	Chimie PCB
DODE	T	Chimie (Orsay)
FREYMANN....	T	Recherches physiques
GUINOCHET...	T	Biolo végé SPCN (Orsay)
ROLLET.....	T	Chimie minérale
Mle JOSIEN....	T	Chimie SPCN
CHEVALLEY...	T	Géométrie algébrique et théorie des groupe
ARNOULT.....	T	Electronique Orsay
CHAPELLE....	T	Physique I (Orsay)
DELANGE.....	T	Mathématiques I (Orsay)
DENY.....	T	Mathé. géné. (Orsay)
GERMAIN.....	T	Mécanique théorique des fluides
LUCAS.....	T	Géologie
ALLARD.....	T	Chimie physique
BERTHELOT...	T	Physique des particules fondamentales (Orsay)
BRICARD.....	T	Météor et physique de l'atmosphère
Mme ALBE FESSARD	T	Psycho physio
FRIEDEL.....	T	Physique des solides (Orsay)
M. JULIA.....	T	Etudes des moléculaires complexes
LENDER.....	T	Biologie animal SPCN Orsay
MAGAT.....	T	Physico chimie des radio éléments
Melle QUINTIN..	T	Electrochimie
MONOD.....	T	Chimie du métabolisme
BENOIT.....	T	Physio animale Orsay
DE POSEEL.....	T	Analyse numérique
CHARLOT.....	T	Chimie analytique
LEMEE.....	T	Ecologie végétale Orsay
GUERIN.....	T	Chimie MPC Orsay
CHATELET.....	T	Chimie PCB
JEAN.....	T	Physio nucléaire Orsay
MATTLER.....	T	Physique SPCN
BERGERARD....	T	Zoologie Orsay
BERTEIN.....	T	Electronique Orsay
BOUISSIERES...	T	Radiochimie
Mme COUTURE	T	Thermo et méca physique
ELLEMBERGER	T	Géologie des grandes régions du globe (Orsay)
FRANC.....	T	Biologie animale PCB
SCHNELL.....		Botanique tropicale
STLKOWSKI.....	T	Physiologie végétale
ACHER.....	T	Chimie biologiques
BAUDOIN.....	T	Biologie animale PCB
BEAUMONT.....		Biologie animale SPCN
BLAMONT.....		Géophysique ionosphère
BOUREAU.....	T	Botanique
CURIE D.....		Physique MGP
DURAND DELGA	T	Géologie
FREON.....	T	Chimie organique Orsay
HELLER.....	T	Physiologie végétale
TORTRAT.....	T	Calcul des probabilités
CAILLEUX.....	T	Géologie SPCN
MAGNAN.....		Physique électricité
DAUDEL.....	T	Mécanique ondulatoire appli à la chimie théo & à la phy nucléaire.
Mle FOURCROY.		Biologie végétale SPCN

Mme CHOQUET BRUHAT		Mécanique analytique et méca céleste
Mle VEIL	T	Physiologie générale
LWOFF	T	Microbiologie
SIESTRUNCK	T	Méca phys & experimentale
LACOMBE	T	Métallurgie des métaux nucléaires (Orsay)
BROCHARD	T	Physique PCB (Orsay)
CABANNES	T	Mécanique générale
LESIEUR	T	Math I (Orsay)
MAZET	T	Méca géné (Orsay)
CAIRE		Géogra physique et géo dynamique
COMOLET	T	Méca des fluides
CORABOEUF	T	Physio animale (Orsay)
DELLOUE	T	Physique de l'exosphère
GORENFLOT		Botanique II (Orsay)
HOUILLON		Biologie animale PCB
JULLIEN J.		CHIMIE SPCN (Orsay)
MALGRANGE	T	Technique mathé de la phys. (Orsay)
OLIVIER		Antrophologie
NOZERAN	T	Botanique II (Orsay)
BLANC-LAPIERRE	T	Physique ENS (Orsay)
CHEVAUGEON	T	Botanique (Orsay)
KAHANE	T	Mathématiques (Orsay)
SAMUEL	T	Math ENS féminines
KOURGANOFF	T	Astronomie (Orsay)
THIRY	T	Méca céleste
ABELES		Physique SPCN
AMAT	T	Physique PCB
AUBOIN	T	Géologie
Mme BENOIT-GUEUTAL	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay)
BOUGIS		Biologie marine Villefranche/mer
BRUHAT	T	Math MPC
BRUNN	T	Géologie historique Orsay
CHABRAL	T	Physique MGP (Orsay)
DEHEUVELS	T	Math propé
D'ESPAGNAT	T	Physique théorique (Orsay)
FURON	T	Géologie SPCN
Mme GANS	T	Génétique
GENEVES		Biologie végétale PCB
GUILBERT		Physique CUS Orléans
HUPE	T	Pétrographie
HOLLANDE	T	Bio. géné.
LIONS	T	Analyse numérique
HAITTE	T	Chimie PCB
MEYER		Physique propé
NICOLAS		Géologie appliquée
PANIGEL		Biologie générale
RAVIER		Pétrographie
ROSEAU	T	Méca théorique des fluides
ROUBINE		Electronique
SILBER	T	Chimie PCB
UEBERSFELD	T	Electronique
YVON	T	Théories physiques
HERVE	T	Mathématiques
NERON	T	Math MPC (Orsay)
Mme PECKER WIMEL	T	Astrophysique
BALKANSKY		Physique MPC
LE CORRE	T	Electricité
DELCROIX	T	Physique théorique (Orsay)
GOURDIN	T	Physique théorique (Orsay) des hautes énergies
LEHMANN	T	Phys exp des hautes énergies
NATAF	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay).
ECHALIER		Biologie animale PCB
BARRAUD		Physiol. cellulaire
LIORET		Physiologie végé Orsay
DARS		Géologie structurale & géol. appli.
CAMEFORT	T	Botanique (agrégation)
VICHNIEWSKY	T	Mécanique industrielle
BLAQUIERE		Electronique (Orsay)
ARNOUS	T	Physique théorique
TATIBOUET		Chimie (CSU Orléans)
MALL	T	Math propé (Orsay)
GAUDEMAR		Chimie propé
PEREZ Y JORBA		Physique Exp des Hautes énergies (Orsay)
DAVID	T	Chimie (agrégation Orsay)
BROUSSE	T	Mécanique théorique
ROSCH	T	Astronomie
GUY	T	Physique expérimentale
LAZARD		Math MPC
MOREL Pierre		Physique MPC
ARSAC		Programmation
LEFEBVRE		Chimie MPC
CHAPEVILLE		Biochimie
BENOIT		Physique CPEM
RIO		Chimie CPEM
JAUZEIN		Géologie ENS
PREVOST Geor		BV CPEM
FAVARD P.		BA CPEM
VILKAS		Chimie CPEM
Mle PICINI		Chimie CPEM
LEQUEUX		Astronomie
COHEN TANNOUDJI		Physique MPC
TAVERNIER		Physique CPEM
Mme ROIZEN		" "
DURAND M.		BA SPCN
PASCAUD		Physiologie
Mme PETIT		BA CPEM
BROUSSE		Géologie Orsay
CAGNIAC		Physique agrégation Orsay
LEBERRE		Zoologie (Orsay)
SCHEFFER		Microbiologie (Orsay)
de GENNES		Physique des solides (Orsay)
RIOU		Physique nuclé exp Orsay
CLAUSER		Chimie biol. Orsay
CHEVALIER		Physio animale Orsay
JANCOVICI		Physique atomique Orsay
FALK-VAIRANT		Physique nucléaire Orsay
FETIZON		Chimie propé Orsay
CERF		Mathématiques Orsay

Secrétaire général..... R. POULAIN

A MONSIEUR CHARLES PREVOST

Professeur de Chimie Organique
à la Faculté des Sciences de Paris

qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider le jury de cette thèse

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

A MONSIEUR MARCEL FETIZON

Maître de Conférence à l'Ecole Polytechnique
Maître de Conférence à la Faculté des Sciences de Paris (Orsay)

qui ont accepté de juger ce travail

En témoignage de respectueuse gratitude.

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles
du Centre National de la Recherche Scientifique

qui m'a fait l'honneur de m'accueillir
dans son laboratoire, m'a confié ce
travail et m'a prodigué tant de marques
d'intérêt

En témoignage de respectueuse et profonde gratitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546824_0064

A MONSIEUR ROBERT GOUTAREL

Directeur Scientifique au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui s'est toujours montré pour moi
un ami, en même temps qu'un guide,
et dont j'ai quotidiennement mis à
profit la grande expérience

En témoignage de profonde reconnaissance et
de respectueuse amitié.

A TOUS LES MIENS

INTRODUCTION

Depuis ces dernières années, la chimie des substances naturelles connaît un grand développement, dû, en partie, au perfectionnement des méthodes physiques d'investigation, particulièrement la résonance magnétique nucléaire et la spectrométrie de masse.

Les alcaloïdes, substances azotées d'origine végétale, constituent, pour ces méthodes modernes, un terrain idéal d'application.

A l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., à Gif s/Yvette, le Service de Monsieur le Professeur M.-M. JANOT, sous la direction scientifique de Monsieur le Docteur R. GOUTAREL et de Monsieur le Professeur J. LE MEN, se consacre à l'étude structurale de ces substances, et plus spécialement des alcaloïdes extraits des plantes de la famille des Apocynacées.

C'est ainsi que Monsieur le Professeur M.-M. JANOT et Monsieur le Docteur R. GOUTAREL ont bien voulu me confier l'étude des alcaloïdes issus des feuilles d'une espèce de cette famille : l'Holarrhena antidysenterica (L.) Wall.

Le plan suivi dans cette étude est le suivant :

I - PARTIE THEORIQUE

GENERALITES BOTANIQUES

HISTORIQUE DE L'ETUDE CHIMIQUE

EXTRACTION DES ALCALOIDES

DETERMINATION DES STRUCTURES

A - Holarrhena en provenance du VIET-NAM

- Holadysine
- Holadysamine

B - Holarrhena en provenance des INDES

- Kurchiline
- Kurchiphylline
- Kurchiphyllamine

1°) - Descriptions et corrélations

2°) - Structures : - Essais de synthèse de l'hydroxy-2α diméthylamino-3β prégnène-5

- Synthèse des quatre hydroxy-2 diméthylamino-3 prégnane-5α diastéréoisomères

3°) - La Kurchaline

C - Vue d'ensemble sur les alcaloïdes extraits des feuilles de l'Holarrhena antidysenterica

SYNTHESE DES QUATRE DIMETHYLAMINO-3 HYDROXY-4 PREGNANE-5α DIASTEREOISOMERES

ETUDE DES LIAISONS HYDROGENE DES HYDROXY-2 DIMETHYLAMINO-3 PREGNANE-5α ET HYDROXY-4 DIMETHYLAMINO-3 PREGNANE-5α

SPECTROMETRIE DE MASSE DES β-AMINOALCOOLS STEROIDIQUES

II - PARTIE EXPERIMENTALE

III - CONCLUSION

IV - BIBLIOGRAPHIE

ooOoo

Nous tenons à remercier :

- Le Centre National de la Recherche Scientifique qui a permis la réalisation matérielle de ces travaux,
- Monsieur le Professeur J. LE MEN qui a bien voulu me parrainer auprès de cet organisme,
- Monsieur le Professeur J. TREFOUEL, Membre de l'Institut, qui nous a fourni la matière première en provenance du Viet-Nam,
- Monsieur P. BEZIAU, Directeur de la Franco-Indian Company à Bombay, qui nous a fourni la matière première en provenance des Indes,
- Monsieur J. VIDAL, du Museum National d'Histoire Naturelle de Paris, et Monsieur N.G. BISSET, qui nous ont aidé pour la partie botanique,
- Monsieur le Conservateur de l'Herbier des "Royal Botanic Gardens" à Kew, qui nous a fourni des documents pour la partie botanique,
- Madame C. CONREUR dont l'aide amicale m'a été très précieuse,
- Monsieur W. VETTER pour l'exécution et l'interprétation de nombreux spectres de masse ainsi que pour des discussions très profitables,

- Le Service de Spectrométrie de Masse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif s/Yvette,
- Monsieur J. PARELLO et Madame L. ALLAIS pour l'exécution et l'interprétation des spectres de R.M.N.,
- Monsieur A. CHABAUD et Mademoiselle F. HAVARD pour l'exécution et l'interprétation des spectres I.R.,
- Mademoiselle C. MULLER et le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.,
- Monsieur S. MUNAVALLI, de l'Institut de Chimie de Strasbourg, pour le tracé des courbes de dichroïsme circulaire,
- Messieurs H. FELKIN, X. LUSINCHI et P. POTIER, avec lesquels nous avons discuté de certains problèmes chimiques,
- Mademoiselle M. COLIN qui nous a aidé pour la réalisation matérielle de cette thèse,

Ainsi que les membres des laboratoires de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif s/Yvette, qui nous ont aidé à des titres divers :

J.P. ALAZARD, L. BAUDAT, R. BEUGELMANS, Mme A.M. BUI, A. CAVE, A.B. CAVE, P. DEVISSAGUET, Mme D. HERLEM-GAULIER, M. et Mme H.P. HUSSON, F.X. JARREAU, Mme C. KAN, M. et Mme Q. KHUONG-HUU, M. LEBOEUF, Mlle M. LEMAITRE, Mme M.J. MAGDELEINE, M. et Mme P. MILLIET, C. MONNERET, Mlle M. PAIS, A. PICOT, M. TRUONG-HO et J. YASSI.

ooOoo

GENERALITES BOTANIQUES

La famille des APOCYNACEES a fait l'objet d'une révision par M. PICHON au Museum National d'Histoire Naturelle de Paris (1947-1953).

D'après cette étude, la famille des APOCYNACEES est divisée en trois sous-familles :

Cerberoïdées
Echitoïdées
Plumiéroïdées

Le genre Holarrhena R. Br. (7 à 8 espèces) est classé parmi les Plumiéroïdées et divisé en deux sections :

Holarrhena
Alepis A. DC.

L'Holarrhena antidysenterica (L.) Wall. fait partie de la première section.

HOLARRHENA ANTIDYSENTERICA (L.) Wall.

Cette espèce comporte une importante synonymie qu'il est utile de rapporter : Nerium antidysenterica L. - Echites antidysenterica (L.) Roxb. - Echites pubescens Buch.-Ham. - Wrightia antidysenterica (L.) R. Br. - Chonemorpha pubescens G. Don -

Chonemorpha antidysenterica Wight - Holarrhena codaga G. Don - Holarrhena villosa Ait. - Holarrhena malaccensis Wight - Holarrhena pubescens (Buch.-Ham.) Wall - Holarrhena febrifuga Kl. - Holarrhena tettensis Kl. - Holarrhena glabra Kl. - Holarrhena fischeri K. Schum.

Cette plante est répandue en Inde, au Siam et au Viet-Nam. On la rencontre également en Afrique (Transvaal N.E. et Afrique tropicale de l'Est et du Centre (14 - 24).

Buisson ou petit arbre pouvant atteindre quatre mètres de hauteur. Ecorce rugueuse. Latex. Jeunes branches plus ou moins pubescentes ou tomenteuses, plus tard glabrescentes, marquées de lenticelles.

L.E. CODD donne des feuilles la description suivante (24) :

"Feuilles opposées ou subopposées sur les rameaux portant les inflorescences, minces, largement elliptiques à oblongues, rarement ovales ou arrondies ; arrondies à obtuses à la base ; apex arrondi, habituellement brusquement rétréci, acuminé ; longueur 7 à 14cm ; largeur 4 à 7cm ; peu à très pubescentes sur les deux faces, souvent glabrescentes, rarement glabres ou avec quelques poils sur les nervures ; nervures 8 à 12 de chaque côté s'écartant largement ; pétiole 4 à 8 mm de long, cannelé sur la face supérieure ; quelques glandes à la base du pétiole sur sa face interne ; pas de stipules."

Les nombreuses synonymies (de glabra à pubescens) montrent la grande variabilité de cette espèce. Cette variabilité est évidente à l'examen des échantillons de l'Herbier du Museum National d'Histoire Naturelle de Paris, rangés sous l'étiquette Holarrhena antidysenterica, ne serait-ce que pour la morphologie des feuilles.

L'étude chimique entreprise ici se rapporte à un lot homogène de feuilles grandes (20 à 25cm. de longueur ; 8 à 12 cm. de largeur), ovales, glabres et répondant bien, pour le reste des caractères, à la description ci-dessus.

ooOoo

HISTORIQUE DE L'ETUDE CHIMIQUE DE L'HOLARRHENA ANTIDYSENTERICA (L.) Wall.

Des alcaloïdes n'ont été extraits, jusqu'à présent, que des deux dernières sous-familles des APOCYNACEES (Echitoïdées et Plumiéroïdées), si l'on excepte les skytanthines, bases monoterpénoïdiques isolées de Skytanthus acutus Meyen (Cerbéroïdée) (21, 22, 27) et appartiennent à deux grands groupes chimiques :

- Alcaloïdes indoliques, rencontrés principalement dans les Plumiéroïdées.

- Alcaloïdes stéroïdiques, présents dans les genres suivants :

Echitoïdées : Chonemorpha G. Don
Funtumia Stapf
Kibatalia G. Don (incl. Kickxia Bl. et Paravallaris Pierre)
Malouetia A. DC.
Elytropus M. Arg. (?)

Plumiéroïdées : Tabernaemontana L. (?)
Holarrhena R. Br.

Il ressort, des études chimiques faites jusqu'à présent, une division assez nette en genres à alcaloïdes indoliques et genres à alcaloïdes stéroïdiques, les premiers de la sous-famille des Plumiéroïdées, les seconds de la sous-famille des Echitoïdées.

Au point de vue chimique, les Holarrhena apparaissent donc isolés parmi les Plumiéroïdées.

L'Holarrhena antidysenterica (L.) Wall. est connu depuis fort longtemps, aux Indes, pour ses propriétés antidysentériques. Après les travaux de HAINES qui, le premier, isola la conessine (43, 44), de nombreux chimistes (S. SIDDIQUI, A. BERTHO, H. FAVRE et R.D. HAWORTH, R. TSCHESCHE, F. SORM, L. LABLER et V. CERNY entre autres) se sont attachés à l'étude chimique des écorces et des graines de cette plante. L'historique détaillé de leurs travaux est rapporté par R. GOUTAREL (40a).

Les feuilles, jusque là, n'avaient fait l'objet d'aucune recherche. Seul, DUTTA avait fait des dosages comparés des alcaloïdes totaux dans les écorces, les racines et les feuilles et montré que, dans ces dernières, le taux maximum, selon la saison, était atteint en Juin avec 1,56% (30).

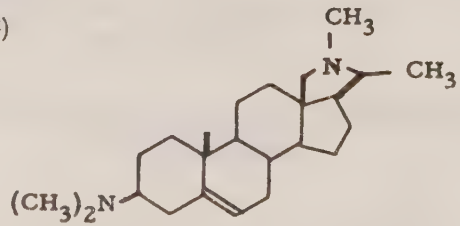
L'étude chimique des alcaloïdes contenus dans les feuilles de l'Holarrhena antidysenterica (L.) Wall. a donc été entreprise.

LISTE DES ALCALOIDES EXTRAITS DE L'HOLARRHENA ANTIDYSENTERICA (L.) Wall.

Alcaloïdes dérivés de la conanine

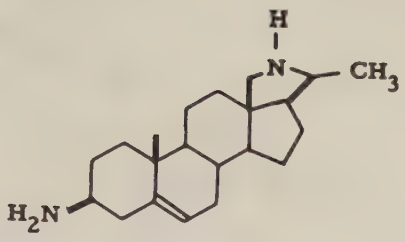
CONESSINE (95, 96)

F. 126° $[\alpha]_D$ - 2°C (*)
+ 22°A



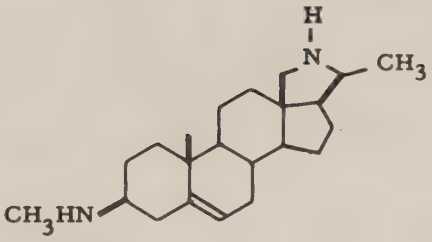
(*) - C est mis pour le chloroforme, A pour éthanol et M. pour méthanol.

CONARRHIMINE (80)



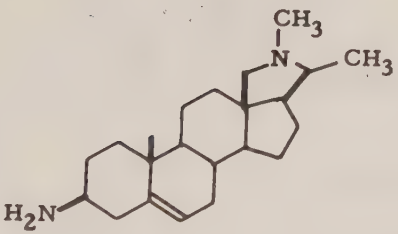
CONIMINE (77, 78)

F. 130° $[\alpha]_D$ - 30°A



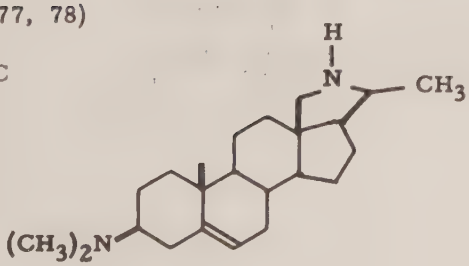
CONAMINE (80)

F. 97° $[\alpha]_D$ - 21°C



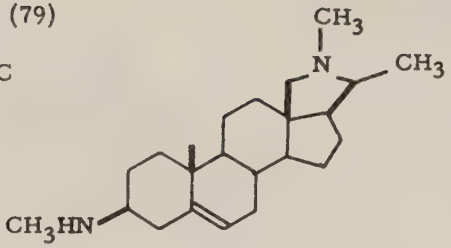
CONESSIMINE (77, 78)

F. 100° $[\alpha]_D$ - 22°C



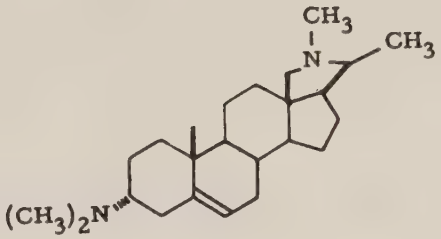
ISOCONESSIMINE (79)

F. 92° $[\alpha]_D$+ 30°C

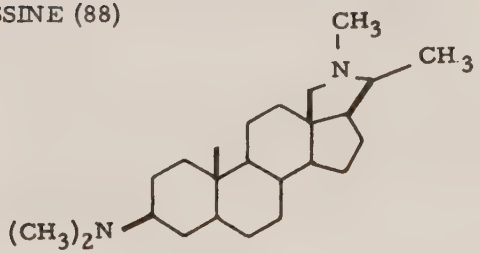


CONKURESSINE (60, 61, 88)

F. 87° $[\alpha]_D$+ 7°C

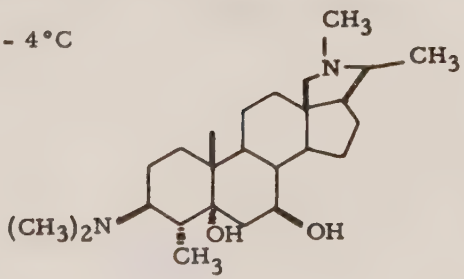


DIHYDROCONESSINE (88)



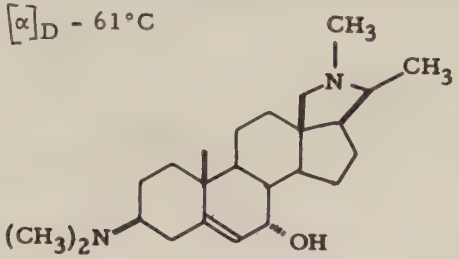
KURCHOLESSINE (88)

F. 218-221° $[\alpha]_D$ - 4°C



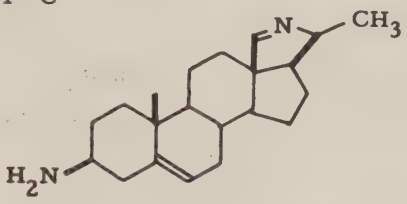
7α HYDROXY-CONESSINE (90, 91)

F. 176-178° $[\alpha]_D$ - 61°C



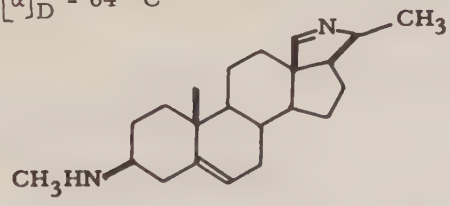
CONKURCHINE (9, 10, 50, 55)

F. 150° $[\alpha]_D$ - 51° C



CONESSIDINE (9, 50, 55, 87)

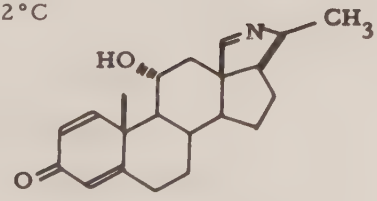
F. 124-125° $[\alpha]_D$ - 64° C



HOLONAMINE (91)

F. 257-259° $[\alpha]_D$ - 15°M

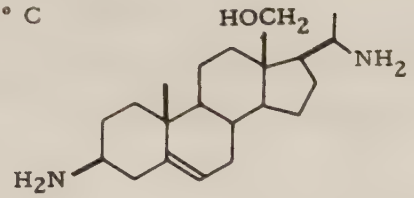
- 2°C



Alcaloïdes dérivés du prégnane

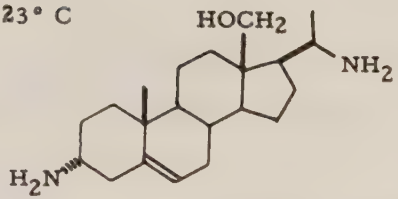
HOLARRHIMINE (77, 78)

F. 183° $[\alpha]_D$ - 14° C



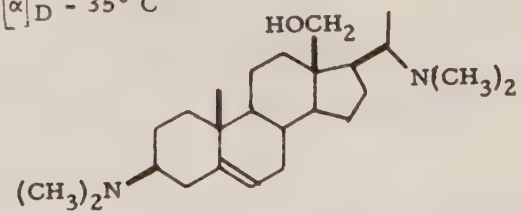
HOLARRIDINE (59)

F. 180-181° $[\alpha]_D$ - 23° C



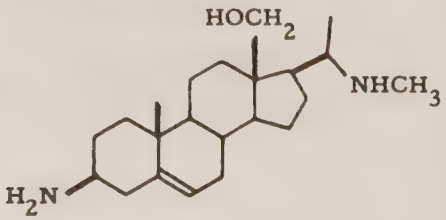
TETRAMETHYLHOLARRHIMINE (87)

F. 233-235° $[\alpha]_D$ - 35° C



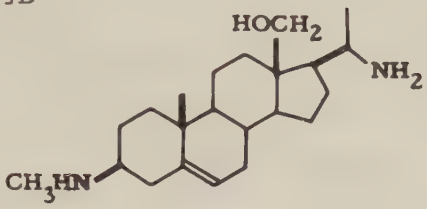
MONOMETHYLHOLARRHIMINE I (53)

F. 360° $[\alpha]_D$ - 28° M



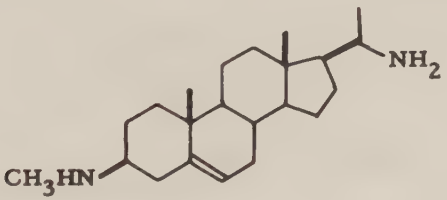
MONOMETHYLHOLARRHIMINE II (53, 87)

F. 163-164° $[\alpha]_D$ - 19° C



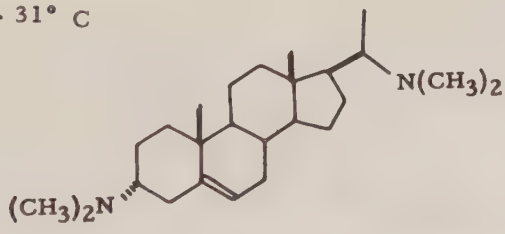
KURCHAMINE ou IREHDIAMINE B (40c)

F. 115-117° $[\alpha]_D$ - 16° C



"3 épi-HETEROCONESSINE" (61, 88)

F. 147° $[\alpha]_D$ - 31° C

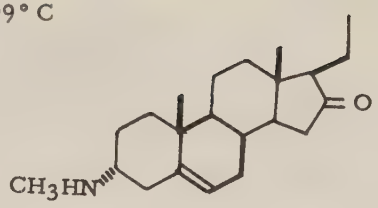


KURCHIMINE (40 d)

F. 104-106° $[\alpha]_D$ - 21°C

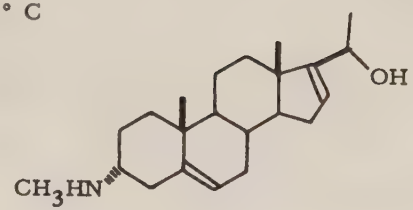
HOLADYSINE (51)

F. 120° $[\alpha]_D$ - 199° C



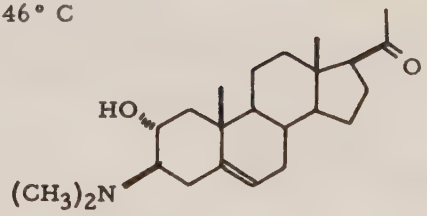
HOLADYSAMINE (51)

F. 173° $[\alpha]_D$ - 78° C



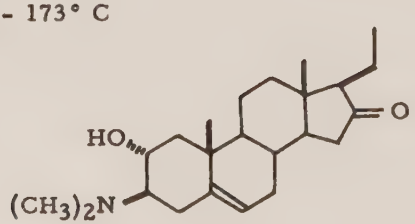
KURCHILINE (51)

F. 219° $[\alpha]_D$ 46° C



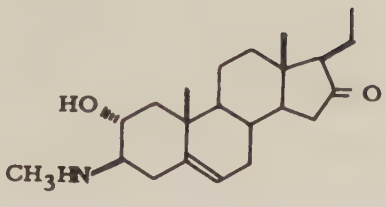
KURCHIPHYLLINE (51)

F. 184° $[\alpha]_D$ - 173° C



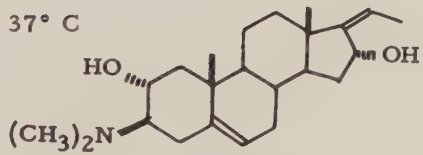
KURCHIPHYLLAMINE (51)

F. 161° $[\alpha]_D$ - 211° C



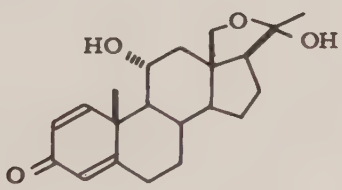
KURCHALINE

F. 185° $[\alpha]_D$ - 37° C



Substance stéroïdique non azotée :

HOLADYSONE (89)



EXTRACTION DES ALCALOIDES DE L'HOLARRHENA ANTIDYSENTERICA (L.) Wall.

LOT EN PROVENANCE DU VIET-NAM

Les feuilles, séchées, pulvérisées, ont été alcalinisées par une solution de carbonate de sodium et épuisées au Soxlhet par du chlorure de méthylène. Après évaporation du solvant, les alcaloïdes ont été transformés en acétates hydrosolubles. Les bases ont été ensuite déplacées de leurs sels par la soude diluée et extraites par du chlorure de méthylène. Celui-ci a laissé un résidu d'alcaloïdes totaux de 13, 1g/kg. Ce résidu a été repris par du benzène et chromatographié sur alumine en utilisant comme éluant l'éther additionné de quantités croissantes d'éthanol.

La fraction éluée par le mélange éther -2% d'éthanol, la plus importante, a été agitée avec de l'éther de pétrole. Ce traitement a permis de séparer une partie importante insoluble dans ce solvant. La partie soluble dans l'éther de pétrole a été de nouveau chromatographiée sur alumine. Le mélange benzène-éther a élué une fraction d'où l'on a isolé l'HOLADYSINE par cristallisation dans l'hexane. La fraction éluée par le mélange éther-2% d'éthanol a donné, par cristallisation dans l'hexane, l'HOLADYSAMINE.

LOT EN PROVENANCE DES INDES

Deux techniques différentes ont été utilisées, conduisant à des rendements comparables.

Selon une première technique, les feuilles, séchées, pulvérisées, ont été alcalinisées par une solution de carbonate de sodium et épuisées par lixiviation avec du chlorure de méthylène. Après évaporation du solvant, les alcaloïdes ont été transformés en acétates hydro-

solubles. Les bases ont été ensuite déplacées par l'ammoniaque et extraite en deux fois :

Une première fois par de l'éther de pétrole qui a laissé un résidu d'alcaloïdes A de 3g/kg.

Une deuxième fois par du chlorure de méthylène qui a laissé un résidu d'alcaloïdes B de 6, 1g/kg.

Selon une deuxième technique, les feuilles séchées, pulvérisées, ont été épuisées en plusieurs fois, par un mélange d'éthanol, éther, chloroforme et ammoniaque (75).

Après évaporation du mélange de solvants, le résidu a été traité par une solution normale aqueuse d'acide sulfamique. Cette solution a été ensuite alcalinisée par de la soude diluée, et les bases, ainsi déplacées, extraites en deux fois comme précédemment :

- Une première fois par de l'éther de pétrole qui a laissé un résidu d'alcaloïdes A de 3,45 g.kg.

- Une deuxième fois par du chlorure de méthylène qui a épuisé le reste du contenu alcaloïdique (alcaloïdes B, 5,10 g/kg).

Une première chromatographie sur alumine a permis de séparer deux fractions de polarités assez différentes et d'aspect cristallisé :

Une fraction, éluée par le mélange éther -2% d'éthanol, soumise à des chromatographies répétées sur alumine, a fourni deux alcaloïdes amines tertiaires alcools de polarités très voisines, très difficiles à séparer : la KURCHIPHYLLINE, puis la KURCHILINE, qui cristallisent dans l'hexane.

La chromatographie préparative sur couche mince a permis d'isoler, en outre, une base présente en très petite quantité, la KURCHALINE.

Une fraction, éluée par le mélange éther -10% d'éthanol a fourni une amine secondaire alcool par chromatographie sur alumine désactivée (6% d'eau), la KURCHIPHYLLAMINE.

ooOoo

DETERMINATION DES STRUCTURES DES ALCALOIDES EXTRAITS DE L'HOLARRHENA ANTIDYSENTERICA (L.) Wall.

A - STRUCTURE DES ALCALOIDES DE L'HOLARRHENA VIET-NAMIEN

1°) - HOLADYSINE

L'holadysine 1 (fig. 7) a pour formule brute $C_{22}H_{35}ON$. Son spectre I.R. (fig. 1) présente une bande carbonyle à 1740cm^{-1} (cyclopentanone). Son spectre de R.M.N. (fig. 2) montre la présence de deux méthyles tertiaires (singulets à δ 0,72ppm et δ 1,06ppm), d'un groupement N-CH_3 (singulet à δ 2,35ppm) et d'un proton oléfinique (massif centré sur δ 5,32ppm). Son spectre de masse (fig. 3) présente le pic moléculaire à m/e 329 et un seul pic très intense à m/e 70 (73% Σ_{30}), caractéristique des méthylamino-3 stéroïdes comportant une double liaison en 5-6 (28, 93).

Comme pour tous les alcaloïdes extraits de l'Holarrhena antidysenterica (L.) Wall., il est raisonnable de poser, dès le départ, l'hypothèse de la nature stéroïdique de l'holadysine. C'est ainsi que les données précédentes permettent de penser qu'elle est un méthylamino-3 prégnène-5 comportant un carbonyle sur le cycle D (I.R.). Le fort pouvoir rotatoire négatif (-199°) suggère la position 16 pour le carbonyle ; la démonstration en est donnée par la courbe de dichroïsme circulaire, négative et de grande amplitude (92) (fig. 4)

L'holadysine a été acétylée par l'anhydride acétique dans la pyridine ; on a ainsi obtenu une N-acétylholadysine 2, de formule brute $C_{24}H_{37}O_2N$ dont le spectre I.R. comporte une bande amide vers 1635cm^{-1}. Son spectre de R.M.N. comporte le signal d'un groupement $COCH_3$ à δ 2,08ppm. L'acétylation de l'holadysine en-

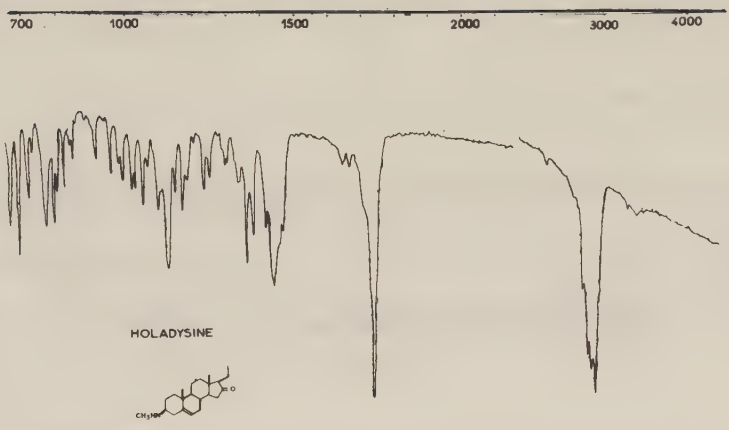


Fig. 1

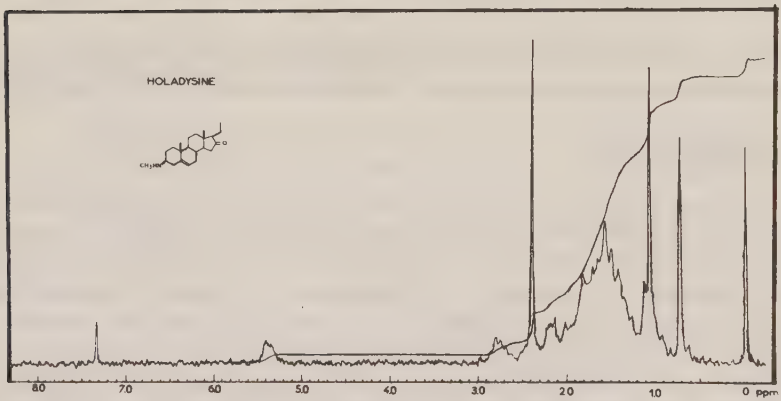


Fig. 2

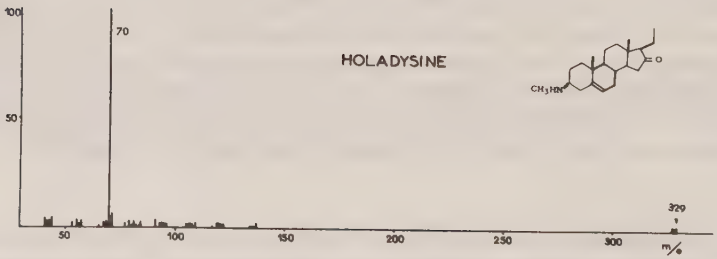


Fig. 3

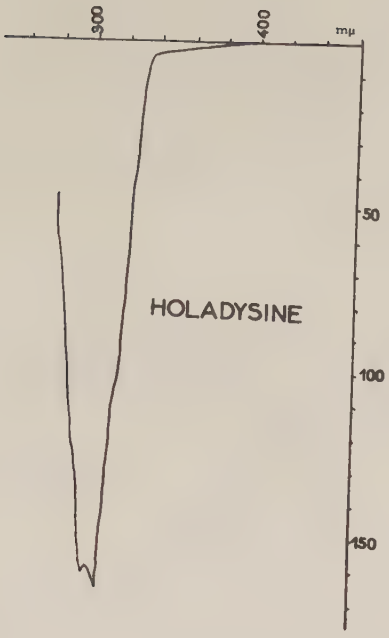

300
400
mμ
50
HOLADYSINE
100
150

Fig. 4

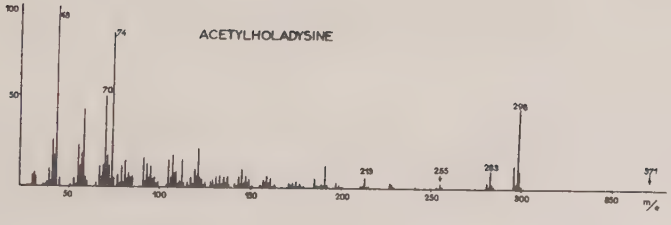

100
50
ACETYLHOLADYSINE
43
74
70
298
219
255
283
371
50
100
150
200
250
300
350
m/e

Fig. 5

traîne, dans le spectromètre de masse, une déstabilisation des ions aminés (effet inductif du carbonyle) qui, dans l'holadysine base, accaparaient la presque totalité de la somme ionique. Cela se traduit, dans le spectre (fig. 5) par un affaiblissement important de l'ion m/e 70 qui laisse apparaître les pics caractéristiques de la partie non azotée de la molécule. En effet, si le spectre de masse de la N-acétylholadysine présente bien les pics correspondant au groupement acétamide (69), m/e 70 et m/e 74, il comporte également, discrets mais présents, les pics caractéristiques du carbonyle en 16 (13a, 6). Ces derniers, m/e 255 et m/e 213, dérivent de l'ion important m/e 298 résultant du départ du reste acétamide (fig. 6).

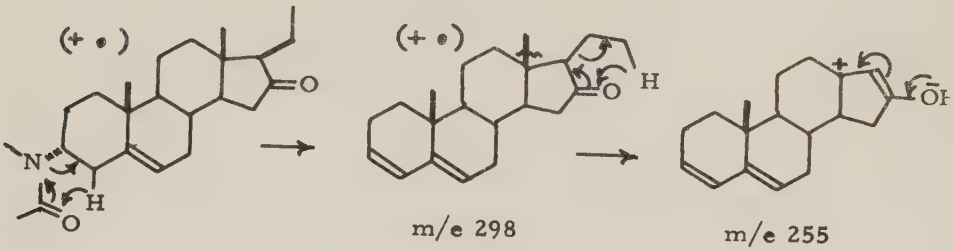


Fig. 6

La configuration 3α du groupement méthylamino de l'holadysine 1 est suggérée par le spectre de R.M.N. (fig. 2) ; le proton en 3 se traduit, en effet, par la présence d'un massif, centré sur δ 2,76ppm et faiblement étalé ($\Delta\nu$ à mi-hauteur : 10c/s). Cette propriété montre que le proton, ne subissant pas de couplage intense de type trans-diaxial avec les protons voisins, doit être équatorial.

L'acétylholadysine 2 a été soumise aux conditions de la réaction de Wolff-Kishner (technique de Huang-Minlon- chauffage dans le glycol en présence d'hydrazine, suivi d'un reflux de 24 heures en milieu alcalin). Le produit subit ainsi, simultanément, la réduction du carbonyle et la saponification du groupement amide conduisant au méthylamino-3α prégnène-5, 4.

Ce dernier produit s'est révélé identique à celui, obtenu à partir de l'holamine (amino-3α oxo-20 prégnène-5), alcaloïde isolé par A. CAVE de l'Holarrhena floribunda (23a) et de structure bien établie. L'holamine conduit, par réduction, à une dihydrodésoxo-holamine 3. Cette dernière a été méthylée par traitement par le chloroformiate d'éthyle et réduction du carbamate obtenu par l'hydrure d'aluminium-lithium dans l'éther (38, 86).

L'holadysine 1 (fig. 7) est donc le méthylamino-3α oxo-16 prégnène-5.

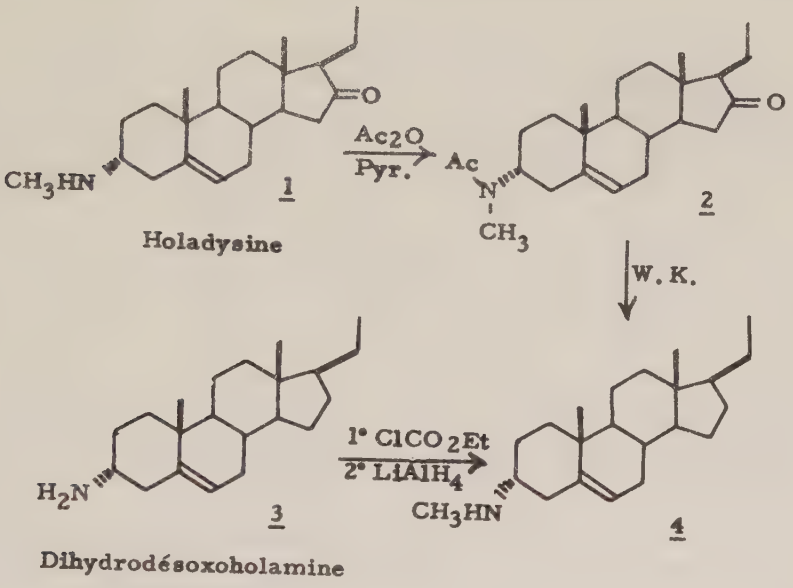


Fig. 7

2°) - HOLADYSAMINE

L'holadysamine 5 a pour formule brute $C_{22}H_{35}ON$. C'est un isomère de l'holadysine. Son spectre I.R. (fig. 8) présente une bande OH vers 3200cm^{-1}. Son spectre de R.M.N. (fig. 9) montre la présence de deux méthyles tertiaires (singulets à δ 0,92ppm et δ 1,05ppm), d'un groupement CH-CH_3 (doublet centré sur δ 1,32ppm avec J = 6,50 c/s), d'un groupement N-CH_3 (singulet à δ 2,35ppm), de deux protons oléfiniques (massifs centrés sur δ 5,35 et δ 5,66ppm) et d'un proton en α d'un alcool secondaire (signal étalé, centré sur δ 4,37ppm) déplacé par acétylation jusque dans la région des protons oléfiniques. Son spectre de masse est très semblable à celui de l'holadysine (fig. 3) avec un pic de base à m/e 70 (86% Σ_{30}) caractéristique d'un méthylamino-3 stéroïde porteur d'une double liaison 5-6 (28, 93).

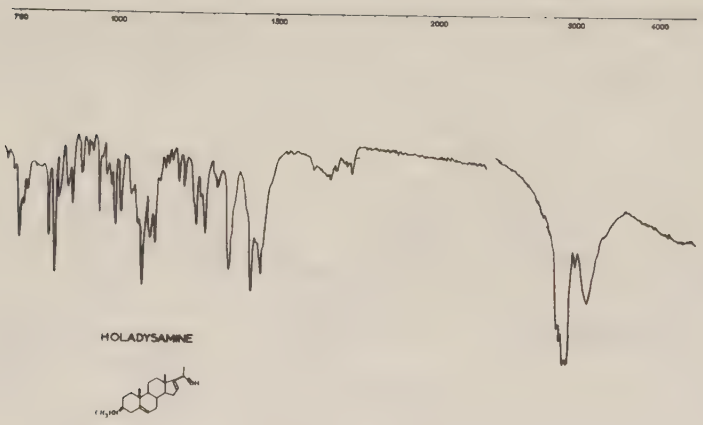


Fig. 8

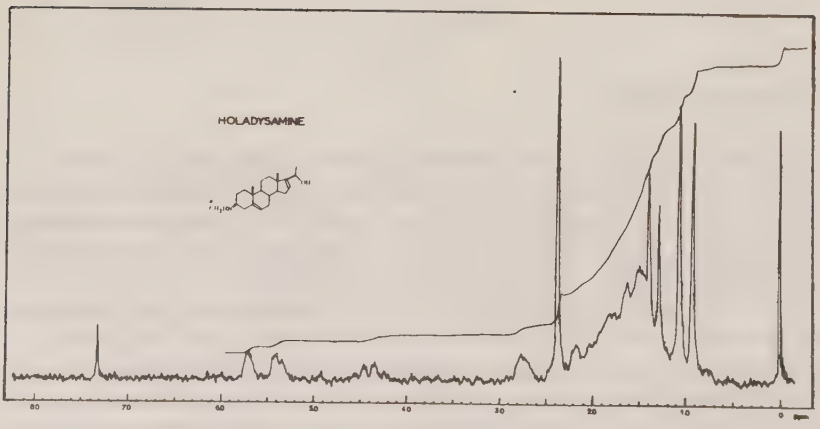
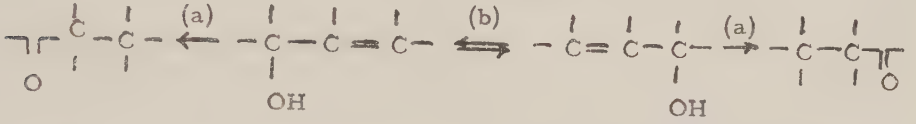


Fig. 9

Ces données permettent de penser que l'holadysamine est un méthylamino-3 hydroxy-20 prégnadiène-5, la deuxième double liaison restant à placer.

L'hydrogénation catalytique (charbon palladié) dans l'acide acétique a fourni un mélange de plusieurs produits. Par chromatographie sur alumine, on a isolé une fraction importante, éluée par le benzène, qui s'est révélée être un mélange de produits cétoniques 6 (I.R. bandes carbonyle à 1740 et 1710cm^{-1}) saturés. On sait que ces conditions d'hydrogénation réduisent les doubles liaisons en respectant les carbonyles.

Ce passage, en milieu acide, d'un produit alcoolique insaturé à des produits cétoniques, indique la présence d'un hydroxyle allylique. Il est connu, en effet, que les alcools αβ insaturés subissent en milieu acide une transposition allylique réversible (b) ou un réarrangement "prototropique" irréversible (a) aboutissant à la cétone saturée correspondante (1, 16, 42) :



Ces faits permettent donc de penser que la double liaison 5-6 a bien été hydrogénée et que la deuxième est de nature allylique et ne peut donc se trouver qu'en position 16-17.

Les données du spectre de R.M.N. de l'holadysamine sont en accord avec les résultats de W.R. BENN et coll. (8) concernant les dihydroxy-3,20 prégnadiène-5,16.

La configuration 20α de l'hydroxyle allylique est démontrée par le calcul des différences de rotations moléculaires (8) :
Δ(acétylholadysamine-holadysamine) = -49°.

Le spectre de masse de l'acétylholadysamine (fig. 10) comporte un pic important à m/e 280, dû au départ des groupements acétyle et acétamide (fig. 11). L'ion m/e 280 perd un radical méthyle pour donner l'ion m/e 265.

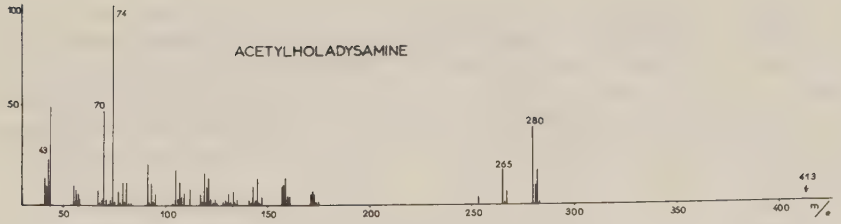


Fig. 10

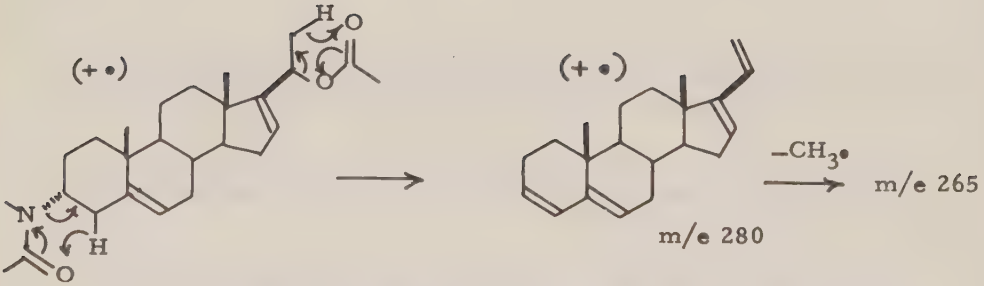


fig. 11

Reste à démontrer la configuration en 3 de l'holadysamine.

Son spectre de R.M.N., comme pour l'holadysine, suggère la configuration méthylamino-3α. Le mélange complexe obtenu lors de l'hydrogénation en milieu acide est dû, d'une part, au réarrangement de l'hydroxyle allylique, d'autre part, à la possibilité de réduction en 5α ou 5β de la double liaison 5-6 ; on sait, en effet, que la présence d'un substituant 3α oriente partiellement cette hydrogénation en 5β (23b). La faible quantité d'holadysamine disponible ne permettant pas de renouveler cette réaction dans des conditions différentes, et d'autre part la séparation des produits cétoniques obtenus étant quasi-impossible, la réduction globale des carbonyles a été faite (Wolff-Kishner) afin de diminuer déjà la complexité du mélange. Le nouveau mélange obtenu, plus simple, contenait un produit en quantité prépondérante qui a pu être isolé sur chromatoplaque préparative.

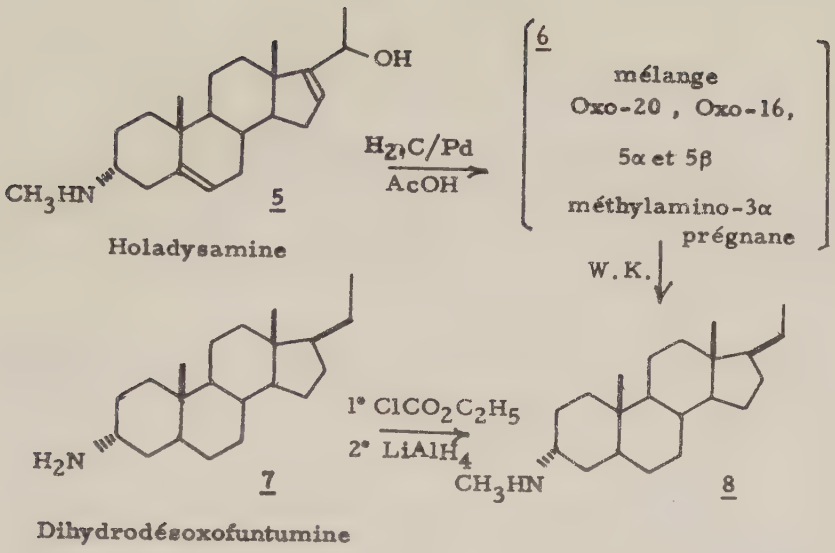


Fig. 12

Ce produit s'est révélé identique à la méthyldihydrodésoxo-funtumine 8, facilement obtenue à partir de la funtumine, alcaloïde extrait par Q. KHUONG-HUU du Funtumia elastica (54) et de structure bien établie (amino-3α oxo-20 prégnane-5α). La dihydrodésoxo-funtumine 7 a été traitée par le chloroformiate d'éthyle et le carbamate obtenu réduit par l'hydrure d'aluminium-lithium dans l'éther (38, 86).

L'holadysamine 5 est donc le méthylamino-3α hydroxy-20α prégnadiène-5, 16 (fig. 12).

B - STRUCTURE DES ALCALOIDES DE L'HOLARRHENA INDIEN

1°) - DESCRIPTIONS ET CORRELATIONS

La KURCHILINE 9 a pour formule brute $C_{23}H_{37}O_2N$. Son spectre de masse (fig. 15) présente le pic moléculaire à m/e 359. Son spectre I.R. (fig. 13) comporte une bande carbonyle à 1710cm^{-1} et une fine bande OH vers 3500cm^{-1}. Son spectre de R.M.N. (fig. 14) montre la présence de deux méthyles tertiaires (singulets à δ 0, 63 et δ 1, 02ppm), de groupements $COCH_3$ (singulet à δ 2, 12ppm) et $N(CH_3)_2$ (singulet à δ 2, 30ppm) et d'un proton

en α d'un hydroxyle secondaire vers δ 3,55ppm (déplacé par acétylation à δ 5,15ppm). De plus, il présente un massif centré sur δ 5,38ppm dû à la présence d'un proton oléfinique.

Ces données permettent déjà de penser qu'il s'agit d'un alcaloïde de la série du prégnène-5 comportant :

a) - Un carbonyle en position 20 : la présence d'un groupement $COCH_3$ est, en effet, montrée par la R.M.N. et confirmée par la spectrométrie de masse (pic $CH_3C \equiv O^+$ à m/e 43) (fig. 15). De plus, le pouvoir rotatoire (+ 46°) et la courbe de dichroïsme circulaire, positive et de grande amplitude, sont en faveur de la position en 20 du carbonyle (fig. 17) (92).

La réduction, selon Wolff-Kishner, conduit à une dihydrodésoxokurchiline 10 dont les spectres I.R. et de R.M.N. accusent la disparition du carbonyle.

b) - Une double liaison en position 5-6 : le spectre de R.M.N. montre déjà, par la présence d'un seul proton oléfinique, qu'il s'agit d'une double liaison trisubstituée. Par hydrogénation dans l'acide acétique en présence de charbon palladié, la kurchiline est transformée quantitativement en une dihydrokurchiline 11 dont le spectre de R.M.N. ne comporte plus de signal à δ 5,38ppm et montre, d'autre part, un déplacement du singulet du méthyle 19 de δ 1,02 ppm dans la kurchiline à δ 0,82ppm. Ce déplacement correspond à celui habituellement observé par réduction d'une double liaison 5-6 dans un stéroïde (98).

De plus, le calcul des différences de rotations moléculaires : Δ(kurchiline-dihydrokurchiline) = - 138°, est en faveur de la place 5-6 pour la double liaison (34).

L'hydrogénation catalytique de la kurchiline ayant donné un seul produit de manière quantitative, il est permis de penser que l'on a ainsi obtenu un dérivé de configuration A-B trans dont le substituant en 3 est équatorial (23 b).

c) - Des groupements OH en 2 et $N(CH_3)_2$ en 3 : l'étude du spectre I.R. en solution diluée dans le tétrachlorure de carbone montre l'existence d'une liaison hydrogène (bande OH liée à 3480cm^{-1}; $\Delta\nu$ = 155cm^{-1}) traduisant la proximité de l'atome d'azote et de l'hydroxyle.

Comme on le verra plus loin, les spectres de masse de la kurchiline 9 (fig. 15) (pics intenses à m/e 58 et m/e 100) et de la dihydrokurchiline 11 (fig. 16) (pic à m/e 110), apportent la preuve de la position en 2 de l'hydroxyle en 3 du groupement $N(CH_3)_2$ et confirment la position 5-6 de la double liaison.

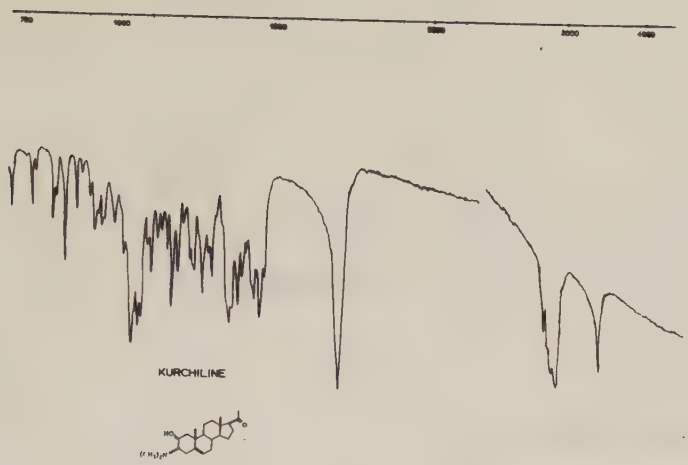


Fig. 13

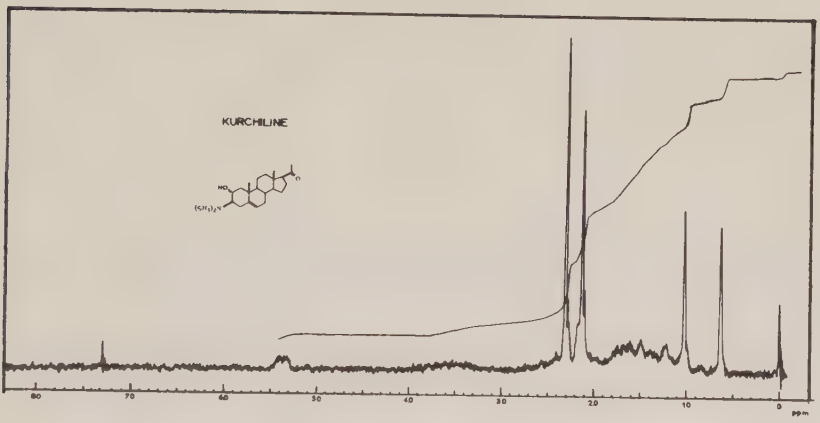


Fig. 14

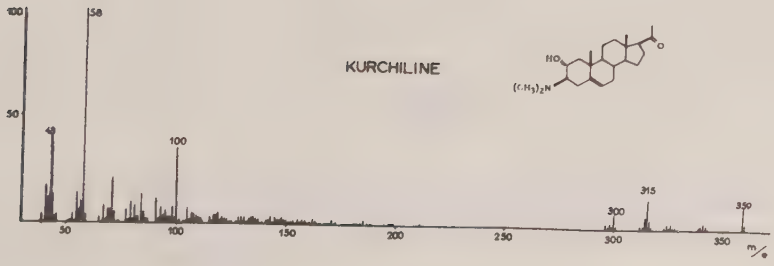


Fig. 15

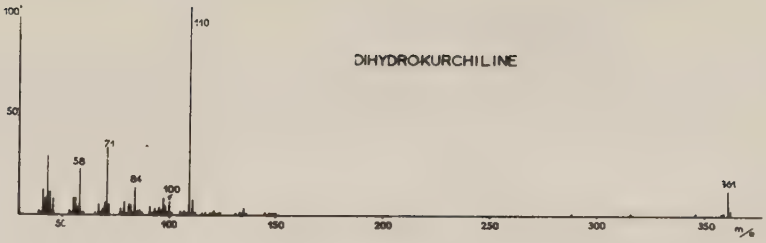

DIHYDROKURCHILINE
100
50
110
71
58
84
100
161
50
100
150
200
250
300
350
m/e

Fig. 16

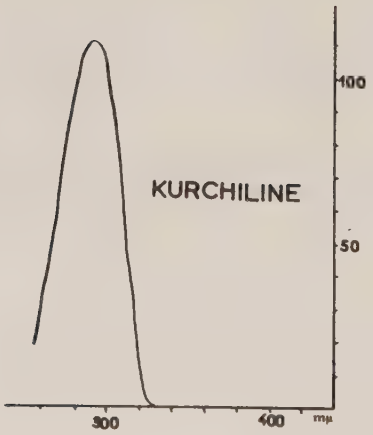

KURCHILINE
100
50
300
400
mμ

Fig. 17

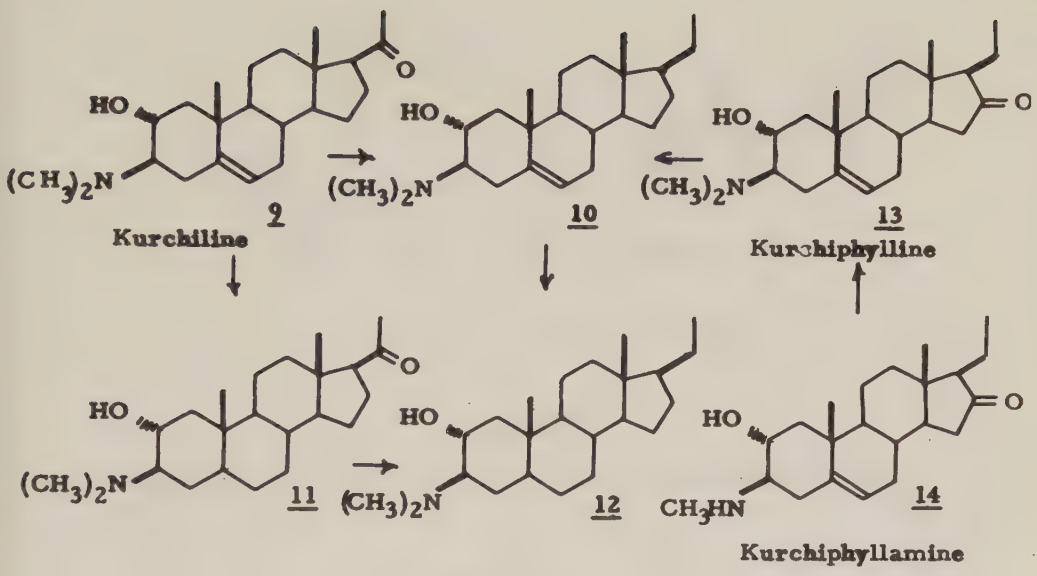


Fig. 18

La réduction selon Wolff-Kishner de la dihydrokurchiline 11 conduit à une tétrahydrodésoxokurchiline 12 dont les spectres I.R., de R.M.N. et de masse accusent la disparition du carbonyle en 20.

Il sera démontré plus loin que ce produit est un des quatre hydroxy-2 diméthylamino-3 prégnane-5α diastéréoisomères (fig. 18).

La KURCHIPHYLLINE 13 a pour formule brute $C_{23}H_{37}O_2N$. Son spectre de masse (fig. 21) présente le pic moléculaire à m/e 359. C'est un isomère de la kurchiline 9. Son spectre I.R. (fig. 19) présente une bande carbonyle intense à 1748cm^{-1} (cyclopentanone) et une fine bande OH vers 3400cm^{-1}. Son spectre de R.M.N. (fig. 20) montre la présence de deux méthyles tertiaires (singulets à δ 0,72 et δ 1,06ppm) d'un groupement $N(CH_3)_2$ (singulet à δ 2,30ppm), d'un proton en α d'un hydroxyle secondaire vers δ 3,6ppm (déplacé par acétylation à δ 5,17 ppm) et d'un proton oléfinique (massif centré sur δ 5,37ppm).

La réduction selon Wolff-Kishner de la kurchiphylline 13 conduit à une dihydrodésoxokurchiphylline identique à la dihydrodésoxokurchiline 10. Cet alcaloïde ne diffère donc de la kurchiline que par la position du carbonyle (fig. 18).

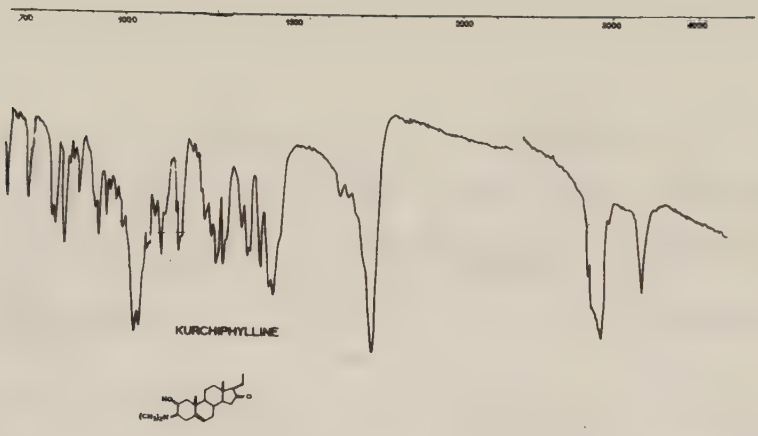


Fig. 19

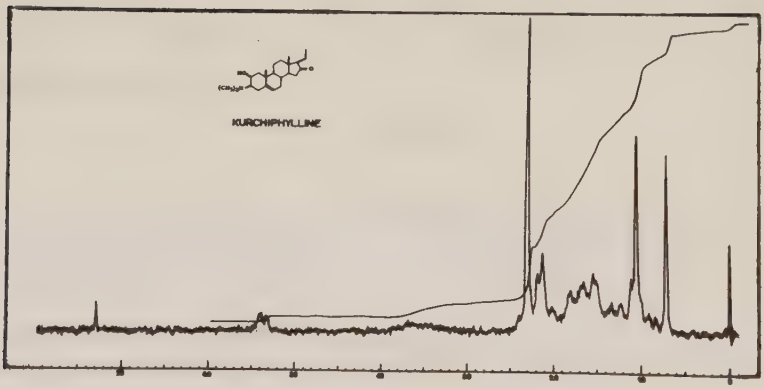


Fig. 20

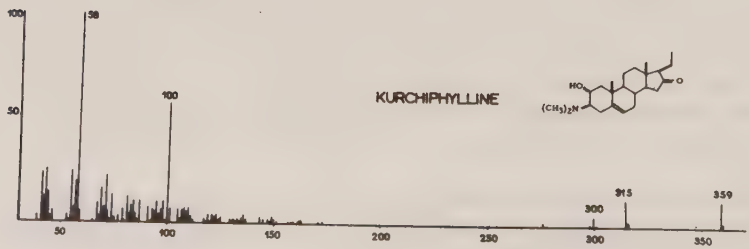


Fig. 21

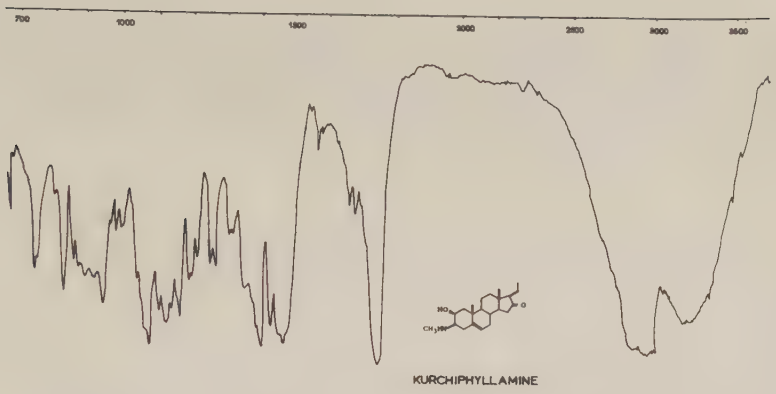


Fig. 22

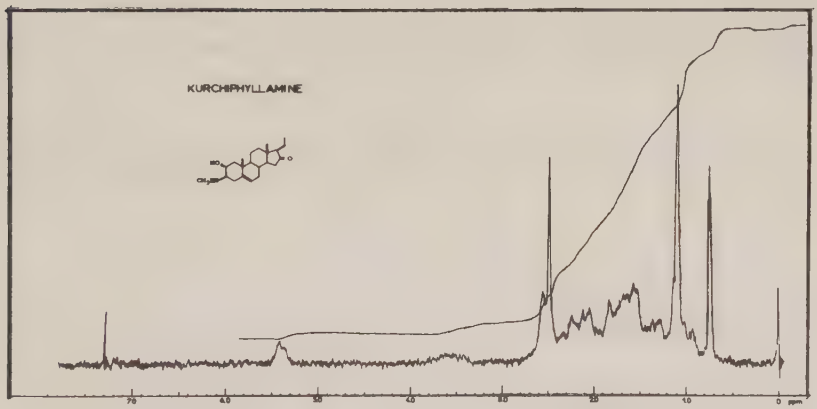


Fig. 23

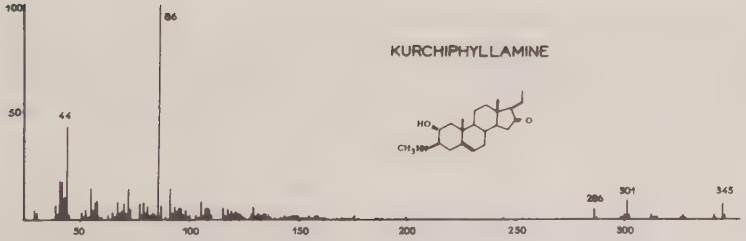


Fig. 24

Le spectre I.R. montre qu'il s'agit d'une cyclopentanone ; la position du carbonyle en 16 dans la kurchiphylline est indiquée par le fort pouvoir rotatoire négatif (-173°) et démontrée par la courbe de dichroïsme circulaire presque superposable à celle de l'holadysine (fig. 4) négative et de forte amplitude (92), ainsi que par le calcul des différences de rotations moléculaires (56) :

Δ (kurchiphylline - dihydrodésoxokurchiphylline) = -507°

La KURCHIPHYLLAMINE 14 a pour formule brute $C_{22}H_{35}O_2N$. Son spectre de masse (fig. 24) présente le pic moléculaire à m/e 345. Son spectre I.R. (fig. 22) comporte une bande carbonyle à 1740cm^{-1}. Elle a un fort pouvoir rotatoire négatif (-211°). Son spectre de R.M.N. (fig. 23) diffère de celui de la kurchiphylline 13 par la présence d'un seul groupement $N(CH_3)$ (singulet à δ 2,48ppm). Son spectre de masse (fig. 24) comporte deux pics intenses à m/e 86 et m/e 44.

Sa méthylation selon Eschweiler-Clarke (32) conduit à la kurchiphylline 13 ; il s'agit donc d'une N-déméthyl-kurchiphylline (fig. 18).

2°) - STRUCTURES

Il reste à démontrer que ces alcaloïdes ont bien un squelette prégnane et la configuration en position 2 et en position 3 des groupements hydroxyle et diméthylamino.

Le premier produit de dégradation commun à la kurchiline 9 et à la kurchiphylline 13 est celui obtenu, 10, par réduction selon Wolff-Kishner, de ces alcaloïdes.

L'hydrogénation de la double liaison donnant un seul produit de façon quantitative, on peut penser (23 b) que le substituant en 3 est équatorial. De plus, en série stéroïde A-B trans, la configuration α d'un substituant en 2 étant la plus stable, la synthèse de l'hydroxy-2α diméthylamino-3β prégnène-5, 10, a été tentée.

a) - Essai de synthèse de l'hydroxy-2α diméthylamino-3β prégnène-5

La matière première a été l'oxo-3 prégnène-4, 15, obtenu à partir de la progestérone et décrit pour la première fois par R.E. MARKER (62). La N-bromosuccinimide a permis d'obtenir le dérivé

bromé en 6 de ce produit, 16, qui, par reflux dans le mélange acide acétique/acétate de potassium a conduit à l'acétoxy-2α oxo-3 prégnène-4, 17. L'historique de cette réaction est rapporté par L. FIESER (35 a). Son étude a été reprise récemment par P.N. RAO et coll. (74) qui ont pu obtenir, suivant les conditions, les dérivés acétoxy-2α et 2β.

Conformément aux résultats de ces auteurs, un reflux de quatre heures du dérivé bromé dans le mélange acétique a conduit exclusivement au dérivé 2α substitué 17 (fig. 25). Son spectre I.R. présente les bandes caractéristiques d'un ester à 1750cm^{-1} et 1230cm^{-1} et les bandes cétone conjuguée à 1690 et 1615cm^{-1}. Son spectre de R.M.N. est en parfait accord avec les données de K. TORI et E. KONDO (85) concernant les dérivés substitués en 2 des oxo-3 Δ_4 stéroïdes.

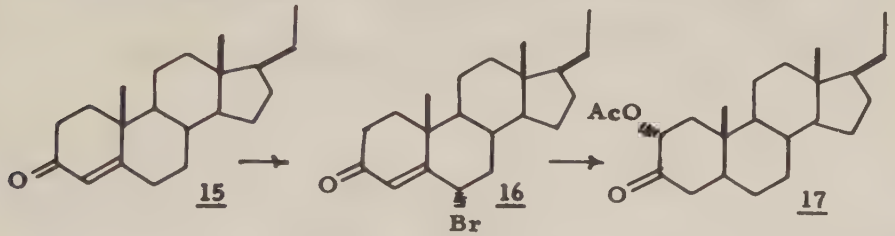


Fig. 25

M. E. HERR et F.W. HEYL (47, 48) ont décrit la synthèse d'une énamine par chauffage à l'autoclave d'un oxo-3 Δ_4 stéroïde en présence d'une amine. La réduction par le borohydrure de sodium de cette énamine conduit au dérivé amino-3β ène-5 (fig. 26).

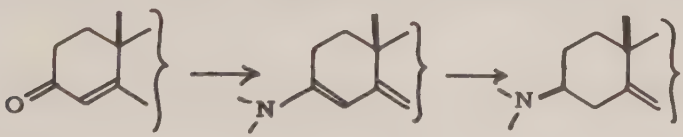


Fig. 26

Cette méthode a été utilisée pour la synthèse de la conessine (64, 65) et celle de l'holaphylline (23 c).

Il était permis de penser que le dérivé 17 se comporterait de la même façon et que l'on obtiendrait ainsi l'hydroxy-2α diméthylamino-3β prégnène-5, 10, (fig. 27). Or, cette réaction a conduit, en réalité, à un dérivé saturé qui s'est révélé, par la suite, identique à l'hydroxy-2β diméthylamino-3β prégnane-5α, 28, dont il sera question plus loin.

Il semble donc que, contrairement à ce qui se passe dans les cas jusqu'à présent rencontrés, où l'énamine a une structure (52) diénique 3-5 hétéroannulaire 18, la présence d'une fonction ester en position 2 amène la formation d'une énamine à structure diénique 2-4 homoannulaire 19.

Si l'on admet que cette structure, dans les conditions de la réaction, peut évoluer en céto-énamine 20, l'obtention du dérivé cis-β par réduction par le borohydrure de sodium est logique.

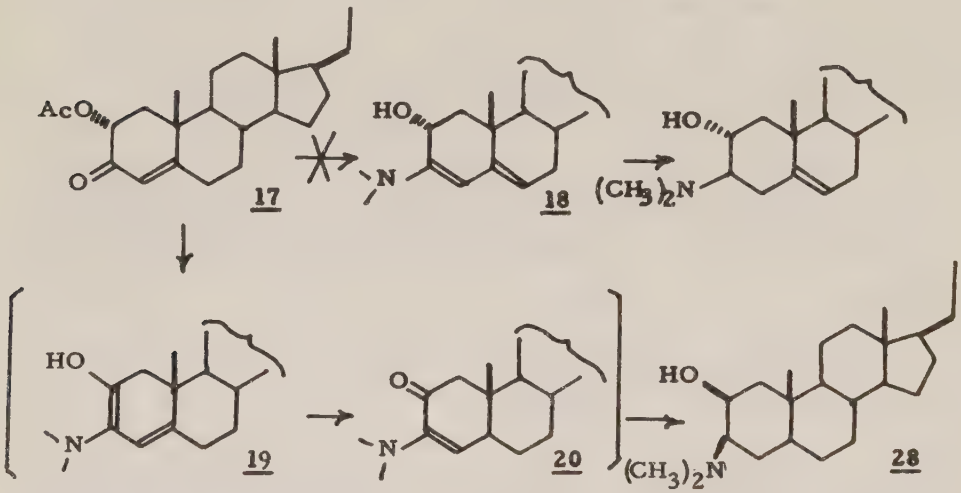


Fig. 27

b) - Synthèse des quatre hydroxy-2 diméthylamino-3 prégnane-5α diastéréoisomères

La synthèse des quatre hydroxy-2 diméthylamino-3 prégnane-5α diastéréoisomères a alors été entreprise, l'un d'entre eux devant être identique à la tétrahydrodésoxokurchiline 12, afin de démontrer sans ambiguité la structure de ce groupe d'alcaloïdes (51).

Le point de départ de ces synthèses a été la prégnane-5α one-3, 21, (49) facilement obtenue à partir de la funtumine.

Hydroxy-2β diméthylamino-3α prégnane-5α, 25

L'alloprégnanone 21 (fig. 28) est transformée en bromo-2α oxo-3 prégnane-5α, 22, au moyen du perbromure de triméthylanilinium (63). La réduction de la fonction cétone par l'hydrure de triterbutoxy aluminium-lithium (17, 33) conduit stéréospécifiquement

au bromo-2α hydroxy-3β prégnane-5α, 23. Ce dernier, chauffé à 60° dans l'alcool isopropylique en présence de potasse, donne l'oxydo-2β 3β prégnane-5α, 24 (58). Le spectre de R.M.N. de ce dérivé est en parfait accord avec les données de K. TORI et coll. (84) concernant les époxy-2β 3β stéroïdes.

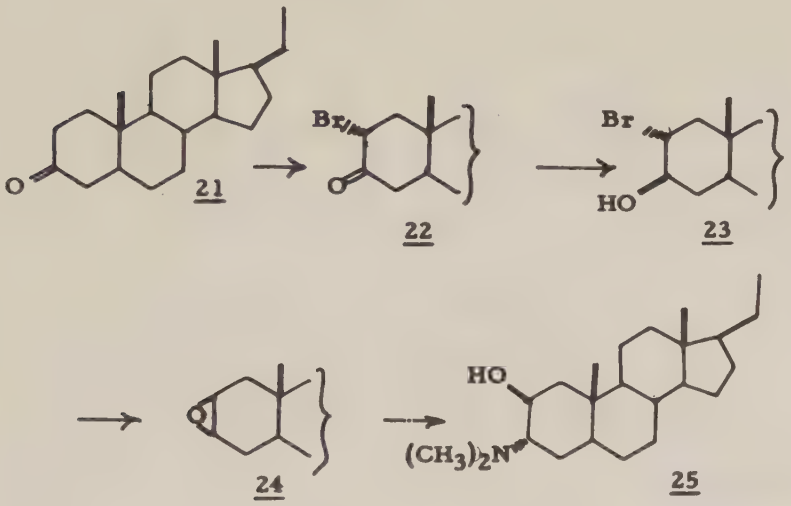


Fig. 28

Chauffé à l'autoclave, en présence de diméthylamine, cet époxyde s'ouvre en donnant, selon la règle classique d'ouverture (67, 73, 76) l'hydroxy-2β diméthylamino-3α prégnane-5α, 25, différent de la tétrahydrodésoxokurchiline 12.

Hydroxy-2β diméthylamino-3β prégnane-5α, 28

L'alloprégnanone 21, traitée en solution dans l'acide acétique par le tétracétate de plomb en présence d'éthérate de trifluorure de bore selon H.B. HENBEST et coll. (45), conduit à l'acétoxy-2α oxo-3 prégnane-5α, 26, dont la structure est confirmée par le spectre I.R. (bandes ester à 1760 et 1240cm^{-1}, bande carbonyle à 1725cm^{-1}) et le spectre de R.M.N. (groupement $COCH_3$, singulet à δ 2,15ppm ; proton en α de la fonction ester sous forme d'un quadruplet centré sur δ 5,34ppm avec J = 12c/s (couplage avec le proton axial en 1) et J= 7c/s (couplage avec le proton équatorial en 1)).

L'acétoxyprégnanone 26, traitée à l'autoclave à 100° par la diméthylamine en présence d'une trace d'acide p.toluène sulfonique et de sulfate de calcium anhydre, conduit à une énamine 27 qui n'a pu être isolée, mais qui, réduite en solution méthanolique par le borohydrure de sodium, conduit avec un bon rendement à l'hydroxy-2β diméthylamino-3β prégnane-5α, 28 (fig. 29).

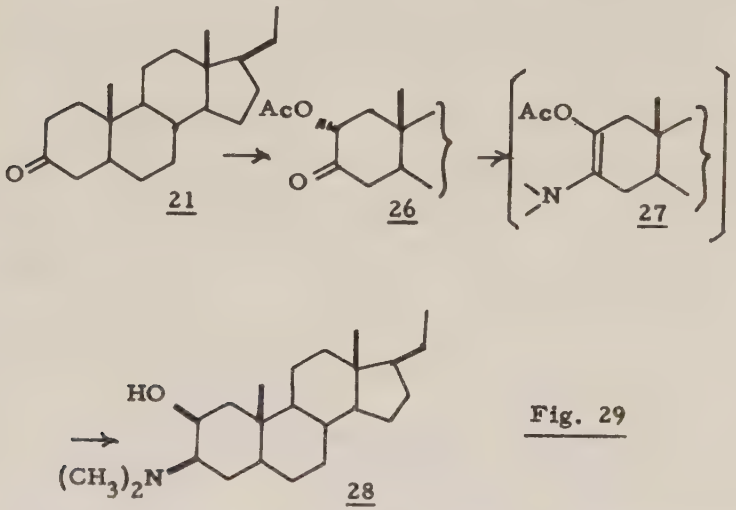


Fig. 29

Il est très probable que la double liaison de l'énamine se situe en position 2-3, la plus stable dans un stéroïde A-B trans. On obtient donc un ester d'énol-énamine 27 dont l'hydrolyse conduit à un composé oxo-2 diméthylamino-3β. La réduction par le borohydrure de sodium des oxo-2 stéroïdes conduisant principalement au dérivé hydroxy-2β, le bon rendement de cette réaction est normal.

L'hydroxy-2β diméthylamino-3β prégnane-5α, 28, est différent de la tétrahydrodésoxokurchiline 12 et se trouve identique au produit obtenu lors de la réduction de l'énamine de 17 (p. 45).

Hydroxy-2α diméthylamino-3α prégnane-5α et hydroxy-2α diméthylamino-3β prégnane-5α

La réduction de l'oxime 29 (fig. 30) de l'acétoxy-2α oxo-3 prégnane-5α, 26, par l'hydrure d'aluminium-lithium dans le tétrahydrofuranne, conduit à un mélange de deux amines primaires aleools cools : l'hydroxy-2α amino-3β prégnane-5α, 30, et l'hydroxy-2α amino-3α prégnane-5α, 31. Ces deux bases n'ont pas été séparées mais leur mélange a été traité par l'acide formique et le formaldéhyde dans les conditions de la réaction de méthylation des amines selon Eschweiler-Clarke (32). Cette réaction conduit à deux produits facilement séparables par chromatographie sur alumine :

le produit le moins polaire est l'oxazolidine, 32, le plus polaire étant l'hydroxy-2α diméthylamino-3β prégnane-5α, 33.

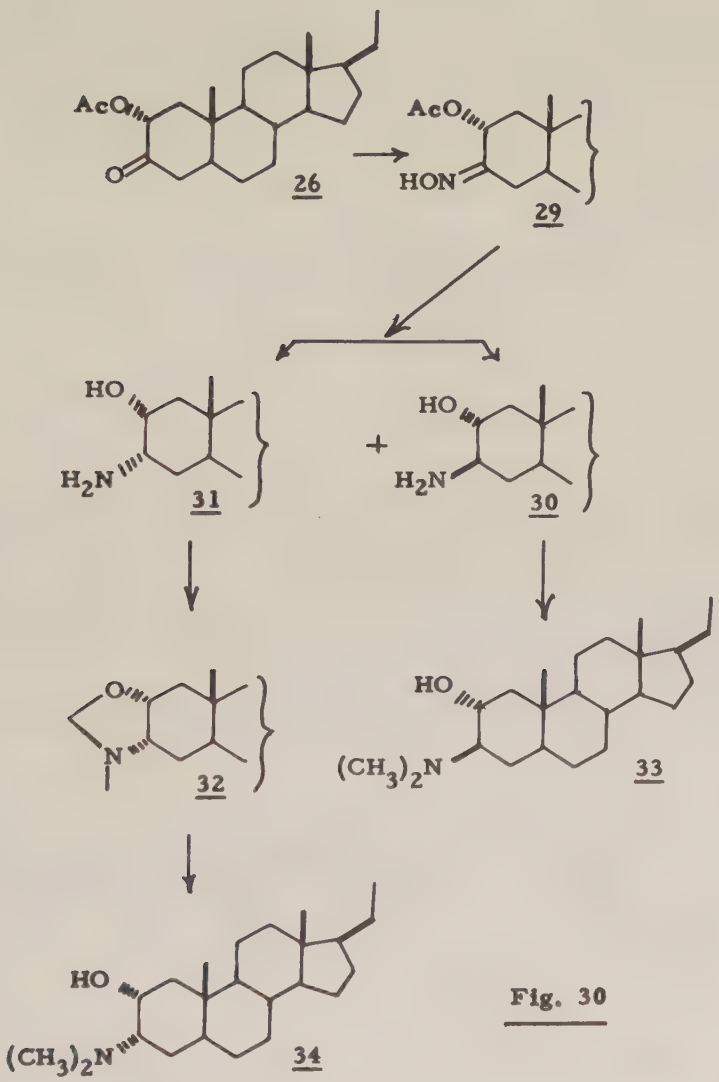


Fig. 30

La formation d'oxazolidines par action d'un composé carbonylé sur un aminoalcool est connue depuis fort longtemps (57) ; de nombreux exemples, entre autres, peuvent être cités en série aliphatique (29, 72) et en série alicyclique (24, 39, 46). Enfin, récemment, une oxazolidine du même type a été signalée à propos d'un alcaloïde stéroïdique, la pachysandrine, (83) isolée d'une Buxacée, le Pachysandra terminalis.

Dans le cas présent, l'oxazolidine 32 est formée à partir de l'aminoalcool cis 31 et non à partir de l'aminoalcool trans 30, qui, lui, subit une méthylation normale à l'azote. On sait, en effet, que, dans le cas des cyclitols, deux hydroxyles de configuration relative cis donnent un dérivé isopropylidène, et deux hydroxyles de configuration relative trans n'en donnent pas. S.J. ANGYAL et C.G. Mac DONALD (2) ont donné de ce phénomène une interprétation que l'on peut appliquer au cas de la formation d'oxazolidines à partir des aminoalcools.

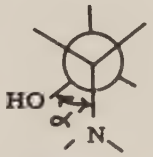


fig. 31

La formation du cycle pentagonal oxazolidinique implique, en effet, une diminution de la valeur de l'angle dièdre α (fig. 31). Cette diminution amène, dans le cas de l'isomère cis, l'écartement, bien visible sur les modèles moléculaires (fig. 32), des substituants axiaux du cycle A (méthyle 19 ; hydrogènes en 2β et 4β), ce cycle prenant la conformation d'une chaise aplatie. Dans le cas de l'isomère trans, au contraire, la diminution de la valeur de l'angle dièdre α amènerait un rapprochement, stériquement très défavorable, des mêmes substituants. Dans ce dernier cas, la méthylation normale a lieu sans cyclisation.

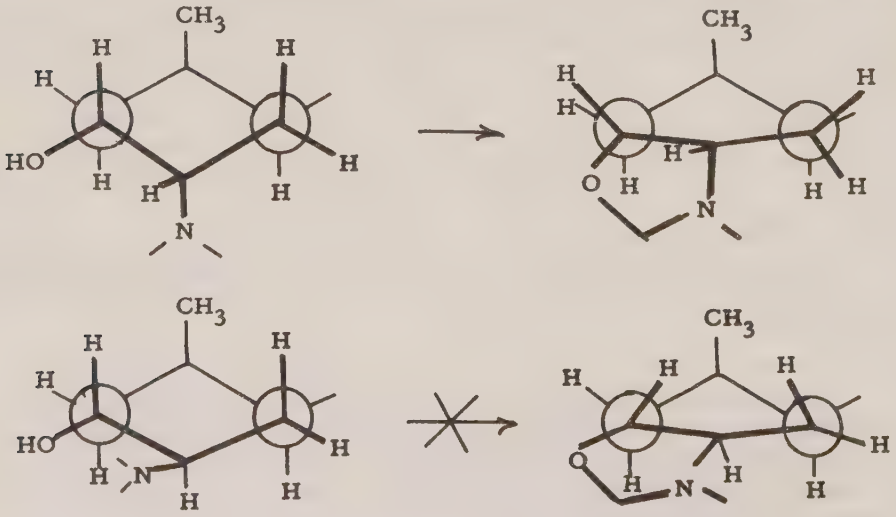


Fig. 32

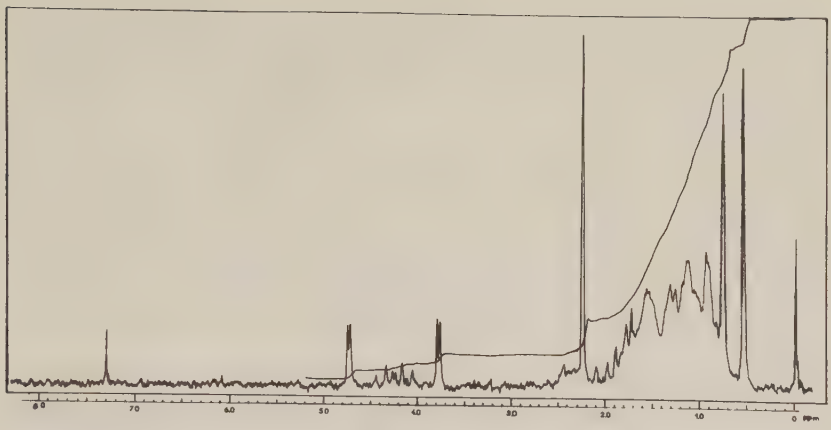


Fig. 33

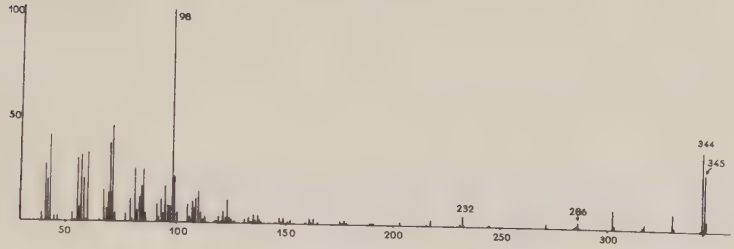
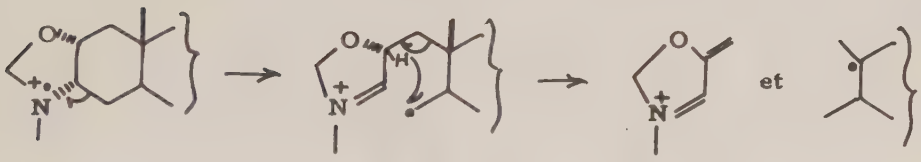
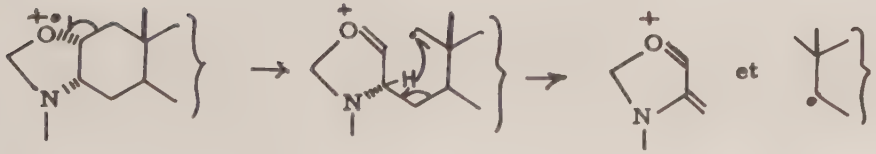


Fig. 34



m/e 98

Fig. 35



m/e 98

Fig. 36

Il faut rappeler que la méthylation de la kurchiphyllamine 14 (fig. 18) a conduit normalement à la kurchiphylline, ce qui montrait déjà la configuration trans des groupements hydroxyle et méthylamino de cet alcaloïde.

Le spectre de R.M.N. de l'oxazolidine 32 (fig. 33) est caractérisé par les signaux du méthylène -N-CH_2-O- ; ce sont deux doublets d'un système AB à δ 3,77 et δ 4,72ppm avec une constante de couplage J = 2,5c/s. Le proton en position 2β est signalé par un sextuplet centré sur δ 4,24ppm présentant deux constantes de couplage : J = 10c/s et 6,5c/s avec les protons en position 1 et le proton en position 3.

Le spectre de masse de l'oxazilidine 32 (fig. 34) présente des pics importants à m/e 345 (M+) confirmant la formule brute, M-1, M-43 et m/e 98, ce dernier étant le pic de base (11% Σ_{30}). La formation de l'ion m/e 98 peut être expliquée par un mécanisme analogue à celui signalé à propos des amino-3 stéroïdes (28, 93) (fig. 35).

Cet ion peut aussi être produit suivant un mécanisme faisant intervenir l'atome d'oxygène (fig. 36).

Il est très probable, néanmoins, que le premier mécanisme domine en raison de la meilleure stabilisation de la charge (par l'atome d'azote) (13b) et du radical (tertiaire).

Le pic M-1 représente 38% du pic de base. Sa formation peut être expliquée par l'élimination d'un hydrogène du -CH_2- de l'oxazolidine, les deux hétéroatomes assurant ensemble une bonne stabilisation de la charge (fig. 37).

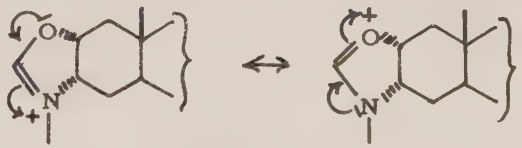


Fig. 37

Le pic M-43 représente 9% du pic de base. Sa formation est très probablement dûe à l'élimination de C_2H_3O à partir de l'ion moléculaire ; un mécanisme (fig. 38) débutant par la rupture de la liaison 2-3 peut en rendre compte.

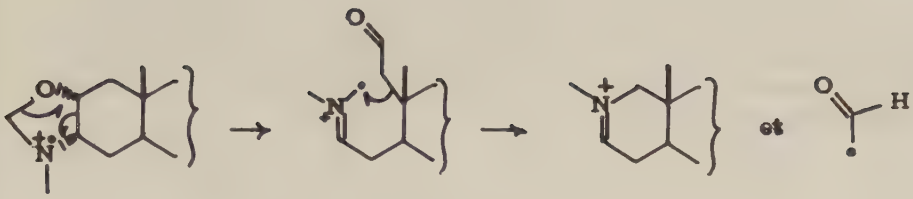


Fig. 38

Il faut noter enfin la présence de pics moins importants à m/e 286, m/e 232 et m/e 217, le premier venant vraisemblablement de la rupture du cycle oxazolidinique qui conduit à un ion prégnène-2. Il est connu (3) que cet ion radicalaire perd les éléments d'une molécule de butadiène selon le mécanisme dit "rétro-Diels" en donnant l'ion m/e 232, lequel perd ensuite un radical méthyle en donnant l'ion m/e 217 (fig. 39).

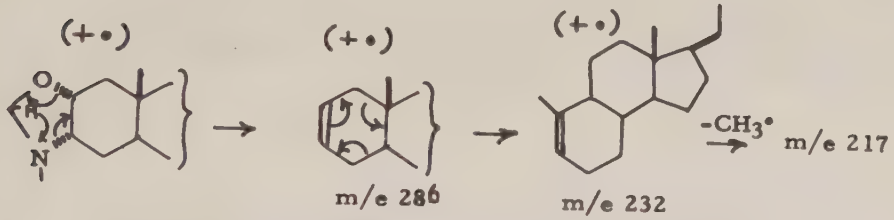


Fig. 39

Une telle fragmentation d'un cycle pentaatomique impliquant le réarrangement d'un hydrogène a été proposé par H. BUDZIKIEWICZ (18) dans son travail sur la spectrométrie de masse des sapogénines (fig. 40).

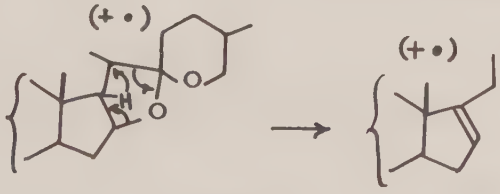
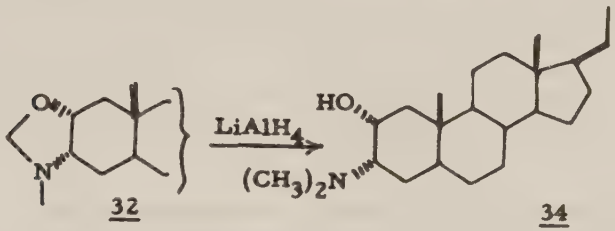


Fig. 40

Enfin, la structure de l'oxazolidine 32 est démontrée par sa réduction par l'hydrure d'aluminium-lithium dans le tétrahydrofuranne conduisant à l'hydroxy-2α diméthylamino-3α prégnane-5α, 34, dont les constantes physiques sont différentes de celles de la tétrahydrodésoxokurchiline 12 (fig. 41).

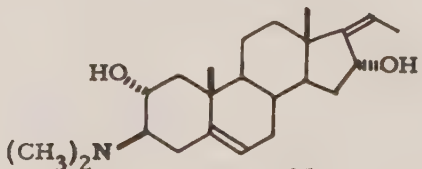


32 34

Fig. 41

Le second produit obtenu par méthylation du mélange des aminoalcools cis 31 et trans 30 est donc le dérivé trans-diéquatorial hydroxy-2α diméthylamino-3β prégnane-5α, 33. Celui-ci s'est révélé identique à la tétrahydrodésoxokurchiline 12, démontrant ainsi, sans ambiguïté, les structures de la kurchiline 9, de la kurchiphylline 13 et de la kurchiphyllamine 14.

La KURCHALINE, 35, de caractère plus polaire que la kurchiline et la kurchiphylline, a été obtenue en très petite quantité au moyen de la chromatographie sur plaques préparative. Elle a pour formule brute $C_{23}H_{37}O_2N$. Son spectre I.R. (fig. 42) présente une bande OH vers 3440cm^{-1}. Bien qu'aucune corrélation chimique n'ait été encore faite, les spectres de R.M.N. (fig. 43) et de masse (fig. 44) de cette base laissent peu de doute quant à sa structure qui doit être celle du dihydroxy-2α, 16α diméthylamino-3β prégnadiène-5, 17 (20)trans, 35 (fig. 45).



35

Fig. 45

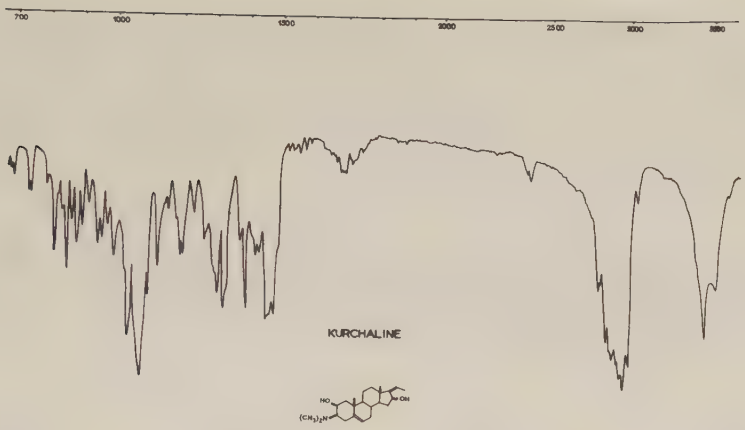


Fig. 42

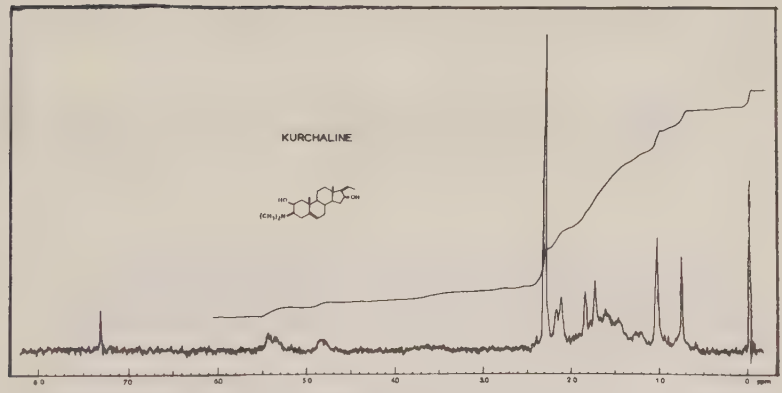


Fig. 43

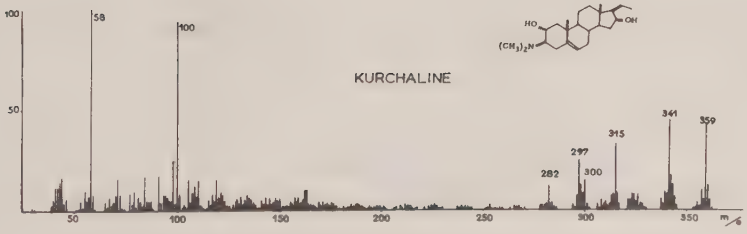
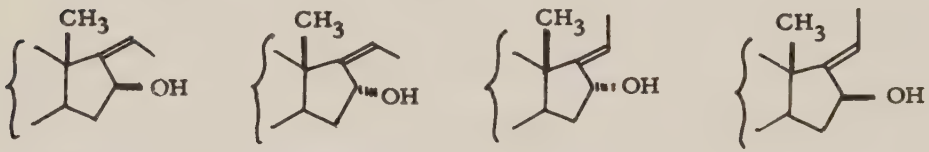


Fig. 44

Le spectre de R.M.N. (fig.43) comporte les signaux suivants : méthyles 18 et 19 (singulets à δ 0,76 et δ 1,03ppm), groupement $N(CH_3)_2$ (singulet à δ 2,30ppm), méthyle 21 (doublet à δ 1,86 et δ 1,75ppm ; J = 7 c/s) ; deux protons oléfiniques (massif centré sur δ 5,35ppm) ; proton en 16, allylique et en α d'un alcool secondaire (massif centré sur δ 4,82 ppm).

Ces résultats sont en accord avec ceux de W.R. BENN et R.M. DODSON (7) concernant les isomères dihydroxy-3,16 prégnadiène-5,17(20) (fig. 46).

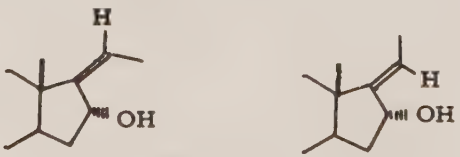


I 0,93 II 0,76 III 0,91 IV

Fig. 46 : Déplacement chimique, en ppm, du CH_3 18

L'isomère IV n'a pas été préparé par ces auteurs ; mais, ils pensent, en raison du principe d'additivité, que le signal du méthyle 18, dans ce cas, subirait un déplacement vers les champs faibles d'environ 0,30ppm.

De plus, le déplacement chimique du proton oléfinique en 20 de la kurchaline 35 concorde également avec les résultats de C. DJERASSI et coll. (6) (fig. 47).



II 5,29 III 5,57

Fig. 47

Déplacement chimique, en ppm, du proton en 20

Il est donc très probable que la kurchaline 35 ait la structure II (16α et trans) en ce qui concerne le cycle D et la chaîne latérale.

Le spectre de masse de la kurchaline 35 (fig. 44) confirme la formule brute (M+ à m/e 359). Son pic de base est à m/e 58. On note la présence de pics importants à m/e 100 (94%), M-18 (45%), M-44 (33%), M-18-44 (25%). Comme on le verra plus loin, ce spectre démontre la position des substituants du cycle A et la place de la double liaison en 5-6. De plus, la perte des éléments d'une molécule d'eau, favorisée par la nature allylique de l'hydroxyle, à partir de M+ et de $(M-44)^+$ est bien en faveur de la structure proposée.

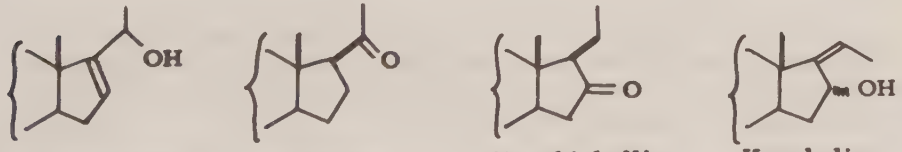
C - VUE D'ENSEMBLE SUR LES ALCALOIDES EXTRAITS DES FEUILLES DE L'HOLARRHENA ANTIDYSENTERICA

Les structures de cinq alcaloïdes extraits des feuilles de l'Holarrhena antidysenterica sont ainsi démontrées et les méthodes physiques donnent avec une quasi-certitude la structure d'un sixième : la kurchaline.

Il ressort de ces résultats que tous ces alcaloïdes se classent dans la série du prégnène-5 (amino-3) (40 b).

Alors que les alcaloïdes d'origine viet-namienne se caractérisent par la présence d'un substituant méthylamino en position 3 axiale qui les rapproche des amino-3α stéroïdes naturels (funtumine, holamine, etc...), ceux d'origine indienne présentent l'originalité d'un substituant hydroxyle en 2α.

Pour ce qui est du cycle D et de la chaîne latérale en 17, les différents types suivants ont été obtenus (fig. 48) :



Holadysamine **Kurchiline** **Kurchiphylline** **Kurchaline**
Kurchiphyllamine
Holadysine

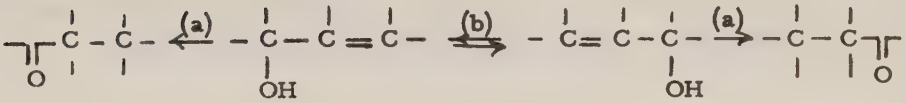
Fig. 48

On ne peut s'empêcher de penser qu'il existe, entre ces différents types, une interrelation, biochimique si l'on admet que ces alcaloïdes pré-existent tels quels dans la plante, ou chimique si l'on suppose qu'ils peuvent se former, au cours de l'extraction, à partir d'un même alcaloïde "générateur".

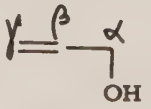
Les alcools allyliques peuvent subir, en effet, en milieu acide, deux types de réarrangements (1, 16, 42) (cf. p.35):

1 - un réarrangement prototropique irréversible, en aldéhyde ou cétone (a)

2 - un réarrangement oxotropique réversible, ou "transposition allylique" (b)



D'après M.B. GREEN et W.J. HICKINBOTTOM (42), ces réarrangements sont induits par la protonation, soit de la double liaison (a), soit de l'hydroxyle (b). La prédominance de l'un ou de l'autre mécanisme est donc fonction de la basicité relative de ces deux centres, cette basicité dépendant elle-même des substituants de la molécule. Ainsi, un substituant alcoyle en β favorisera l'isomérisation protoprotique en carbonyle, un substituant en α ou β la retardera, au contraire, pour favoriser la transposition allylique.



Dans le cas présent des stéroïdes Δ16,20-hydroxylés, il peut y avoir compétition entre ces deux mécanismes et apparition d'un mélange contenant des produits oxo-20, oxo-16, Δ16-hydroxy-20, et Δ17(20) hydroxy-16 (fig. 49).

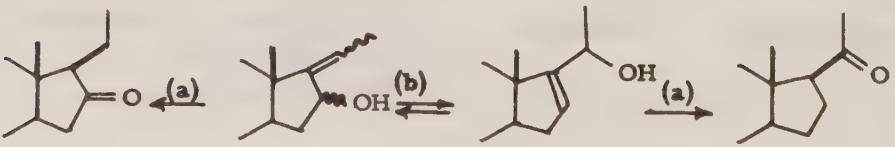


Fig. 49

Le caractère insolite de stéroïdes naturels fonctionnalisés en 16 et non en 20 (kurchiphylline, holadysine) semble appuyer l'hypothèse de leur origine chimique et non biogénétique. Néanmoins, dans l'état actuel de ces recherches, on ne peut dire si ces alcaloïdes pré-existent ou non, tels quels, dans la plante. Des essais d'extraction en milieu neutre sont prévus.

Il est évident que, dans le cas où ces bases seraient formées au cours de l'extraction, l'alcaloïde générateur pourrait être l'un des deux alcaloïdes de type allylique, plus vraisemblablement celui de structure Δ 16 hydroxy-20, ou un diol lui donnant facilement naissance.

ooOoo

SYNTHESE DES QUATRE DIMETHYLAMINO-3 HYDROXY-4 PREGNANE-5α DIASTEREOISOMERES

L'étude chimique des alcaloïdes de l'Holarrhena antidysenterica indien a comporté la synthèse des quatre hydroxy-2 diméthylamino-3 prégnane-5α diastéréoisomères. La découverte relativement fréquente de β-amino-alcools naturels, et récemment, celle de la pachysandrine, retirée d'une Buxacée, le Pachysandra terminalis (83), a incité à compléter cette étude par la synthèse des quatre diméthylamino-3 hydroxy-4 prégnane-5α diastéréoisomères, tant en vue des corrélations qu'ils peuvent permettre éventuellement avec de nouveaux alcaloïdes, que de l'étude comparée de leurs propriétés physiques, et en particulier des liaisons hydrogène dont ils sont le siège.

La facilité d'introduction d'un substituant en position 2 (bromuration, acétoxylation, ...) dans un céto-3 stéroïde de la série 5α peut s'expliquer par le fait que l'énolisation de la fonction cétone introduit une double liaison en position 2-3. Cette propriété a été mise à profit dans la synthèse des amino-alcools 2-3.

Dans le cas des amino-alcools 3-4, les méthodes de synthèse sont très différentes.

1°) - DIMETHYLAMINO-3β HYDROXY-4α PREGNANE-5α, 49 et DIMETHYLAMINO-3α HYDROXY-4α PREGNANE-5α, 48

Le point de départ choisi a été la progestérone 36, à partir de laquelle il est facile d'obtenir le prégnène-3 (5α), 39, par la méthode de L. CAGLIOTI et coll. (19, 20).

L'hydroboration de la progestérone 36 par le diborane dans le diglyme, suivie d'un traitement à reflux par l'anhydride acétique, conduit à l'acétoxy-20β prégnène-3 (5α), 37. La configuration 20β est démontrée par le calcul des différences de rotation moléculaire

$$\Delta(\text{acétoxy-20}\beta\ \text{prégnène-3 (5}\alpha\text{)- prégnène-3 (5}\alpha\text{))} = +85^{\circ} \quad (56)$$

Le spectre de R. M. N. de ce produit montre la présence de deux protons oléfiniques (massif centré sur δ 5,4ppm). La saponification dans la potasse méthanolique 2 N, suivie d'une oxydation par l'anhydride chromique dans l'acétone selon JONES (15), conduit à l'oxo-20 prégnène-3 (5α), 38, dont le spectre I.R. présente une bande de carbonyle à 1713cm^{-1} et le spectre de R. M. N. le signal d'un groupement $COCH_3$ à δ 2,11ppm (31) (fig. 50).

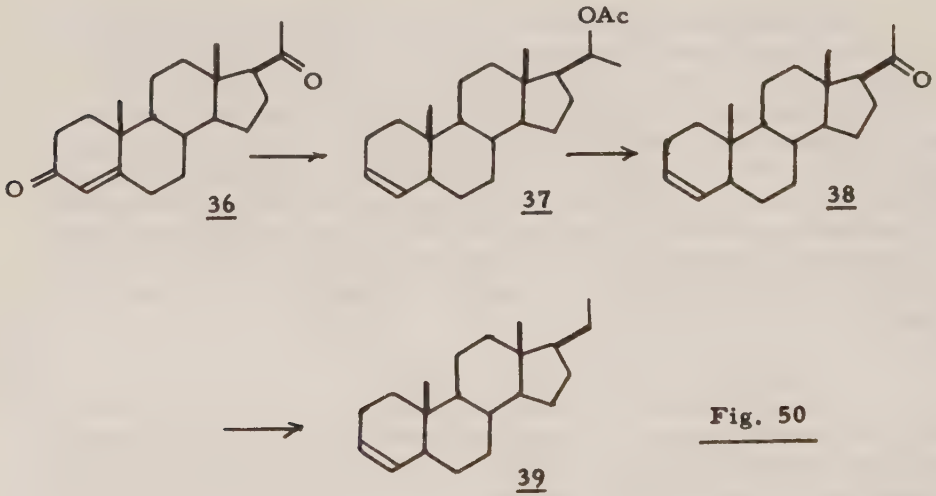


Fig. 50

Par réduction selon Wolff-Kishner, le prégnène-3 (5α), 39, a été obtenu avec un rendement global calculé à partir de la progestérone de 55%. Le spectre de R. M. N. de ce produit présente un massif correspondant aux deux protons oléfiniques centrés sur δ 5,4ppm. Le calcul des différences de rotation moléculaire :

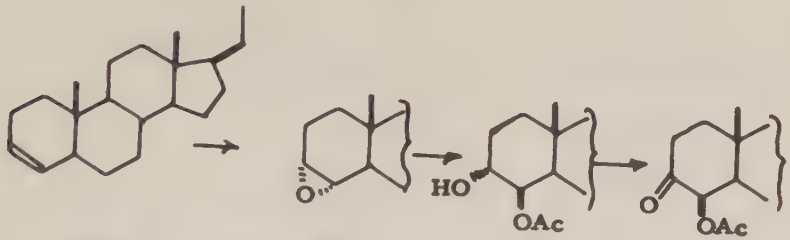
$$\Delta\ (\text{prégnène-3 (5}\alpha\text{) - prégnane-5}\alpha\text{)} = +109^{\circ}$$

est en accord avec la position 3-4 de la double liaison (35 b).

Le prégnène-3 (5α), 39, est époxydé par l'acide p.nitroperbenzoïque (94) dans le chlorure de méthylène. L'époxydation de cette double liaison procède essentiellement par le côté α, le moins encombré, de la molécule, conduisant à l'époxydo-3α,4α prégnane-5α, 40, (26, 37).

L'ouverture de cet époxyde par l'acide acétique conduit (36, 37) à l'hydroxy-3α acétoxy-4β prégnane-5α, 41. Le spectre I.R. de ce produit présente des bandes ester à 1735 et 1245cm^{-1} ainsi qu'une bande OH vers 3380cm^{-1}. Son spectre de R.M.N. montre la présence d'un groupement $COCH_3$ (signal à δ 2,07ppm) et les signaux des deux protons, en α du groupement ester (δ 4,76ppm) et en α de l'hydroxyle (δ 3,85ppm) (36, 97).

L'oxydation selon JONES (15) de cet alcool-ester conduit à l'oxo-3 acétoxy-4β prégnane-5α, 42, (fig. 51) dont le spectre I.R. ne présente plus de bande OH, mais une bande carbonyle à 1728cm^{-1} et les bandes ester à 1760 et 1240cm^{-1}.



39 40 41 42

Fig. 51

Le spectre de R.M.N. comporte le signal du groupement ester acétique à δ 2,09ppm, ainsi que celui du proton en α de ce groupement. Ce dernier a l'allure d'un massif étroit centré sur δ 4,98 ppm ($\Delta\nu$ à mi-hauteur = 6c/s). Ce proton est couplé, en effet, avec celui en 5 (couplage de type axial-équatorial), mais son signal est compliqué par des couplages à travers le carbonyle avec le proton en 2 (12).

Par séjour dans l'acide acétique en présence d'une trace d'acide bromhydrique, ce produit subit une épimérisation du groupement ester aboutissant à l'oxo-3 acétoxy-4α prégnane-5α, 43, dont le spectre I.R. comporte les bandes ester à 1758 et 1230cm^{-1} et la bande carbonyle à 1732cm^{-1}. Le spectre de R.M.N. présente le signal du groupement ester (singulet à δ 2,14ppm) et celui du proton en α de ce groupement sous la forme d'un massif centré sur δ 5,08 ppm, plus étalé que dans le cas de l'isomère précédent (couplage intense de type axial-axial avec le proton en 5α ; couplage à travers le carbonyle avec les protons en 2).

L'oxime 44 de cette cétone a été obtenue par action de l'hydroxylamine et réduite aussitôt par l'hydrure d'aluminium-lithium dans l'éther en un mélange d'amines primaires alcool 45 et 46, (fig. 52). Ce mélange a été soumis aux conditions de méthylation de la méthode d'Eschweiler-Clarke (32). Deux produits principaux ont été obtenus, facilement séparables par chromatographie sur alumine.

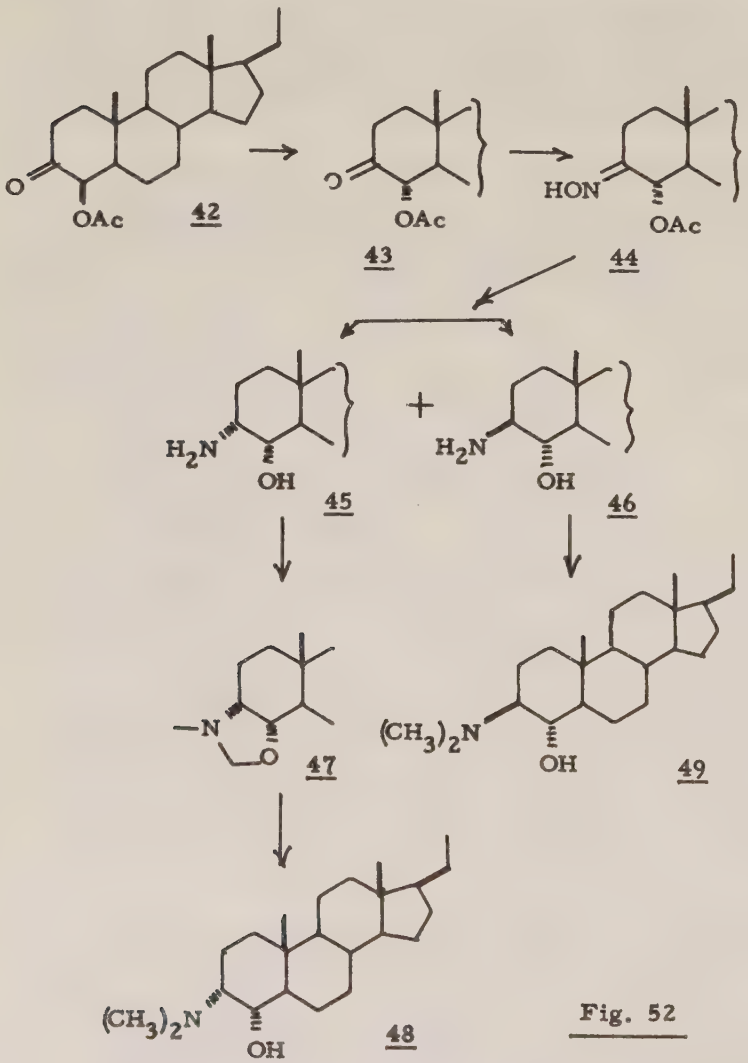
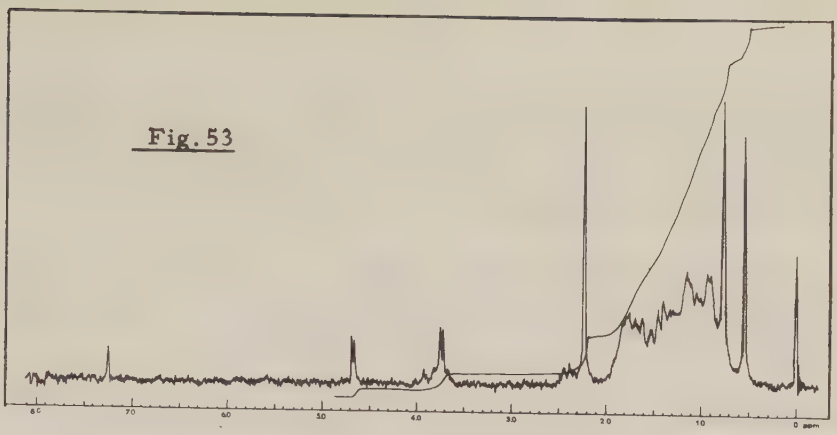


Fig. 52

a) - Le produit le moins polaire, de formule brute $C_{23}H_{39}ON$ est l'oxazolidine, 47, dont la formation s'explique comme celle de son isomère 32 (p. 49). Son spectre de R.M.N. (fig. 53) comporte les signaux caractéristiques des deux protons du groupement $-N-CH_2-O-$ sous la forme des deux doublets d'un système AB à

Fig. 53



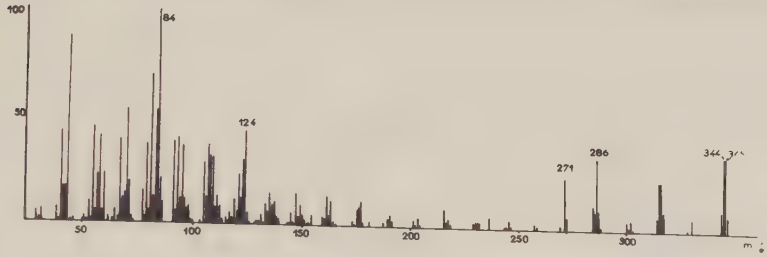
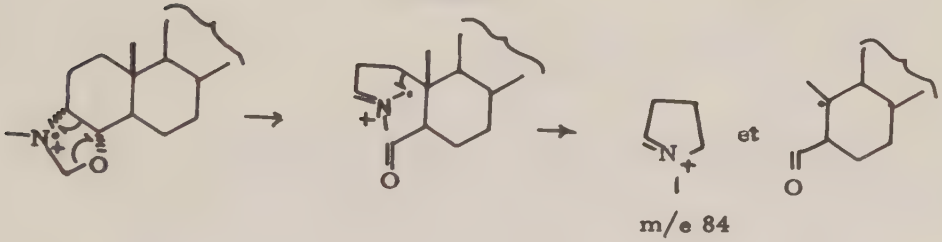


Fig. 54



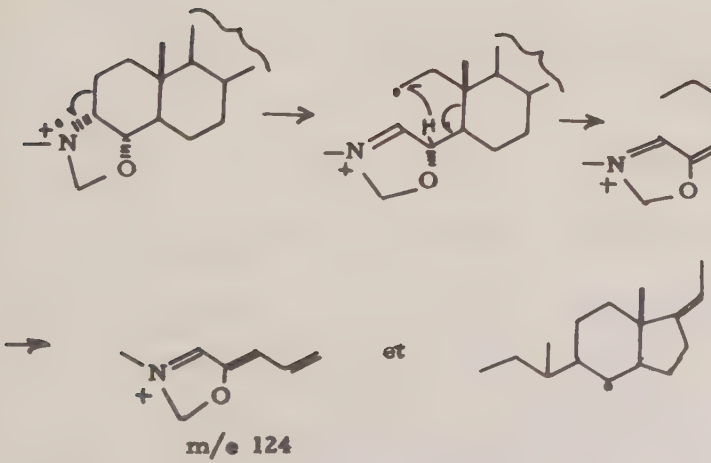


Fig. 55

δ 4,66 et δ 3,73ppm (J = 2,5c/s). Son spectre de masse (fig. 54) présente le pic moléculaire (m/e 345 ; 35%), un pic M-1 (35%) dû au départ d'un hydrogène du méthylène de l'hétérocycle (cf. plus haut), le pic de base à m/e 84 et un pic à m/e 124 (44%) dont on peut donner les interprétations de la fig. 55.

- Deux pics importants sont également présents à m/e 286 (34%) et m/e 271 (24%). Des pics métastables à m/e 237,1 et 256,8 montrent la filiation M+ $\rightarrow$ m/e 286 $\rightarrow$ m/e 271.

Le pic m/e 286 est très probablement dû à la perte du cycle oxazolidinique ; l'ion radicalaire ainsi engendré perd son radical sous la forme d'un radical méthyle (fig. 56).

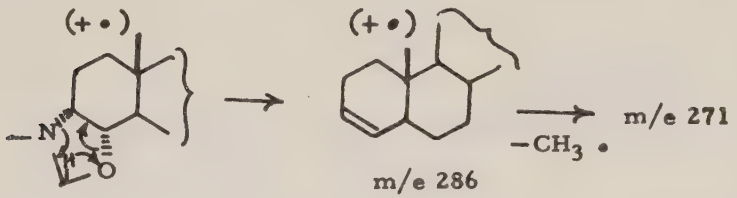


Fig. 56

Le traitement par l'hydrure d'aluminium-lithium dans l'éther ou le tétrahydrofuranne conduit à l'amino-alcool cis α : le diméthyl-amino-3α hydroxy-4α prégnane-5α, 48 (fig. 52).

b) - Le produit le plus polaire, de formule brute $C_{23}H_{41}ON$, est l'amino-alcool trans diéquatorial : diméthylamino-3β hydroxy-4α prégnane-5α, 49 (fig. 52).

2°) - DIMETHYLAMINO-3α HYDROXY-4β PREGNANE-5α, 56

Il était permis de penser que l'oxime 50 de la cétone ester 42 réduite par l'hydrure d'aluminium-lithium en un mélange de deux amino-alcools 51 et 52 donnerait, ensuite, par méthylation selon Eschweiler-Clarke (32), un mélange du diméthylamino-alcool trans diaxial 56 avec l'oxazolidine 53 et que cette dernière, réduite par l'hydrure d'aluminium-lithium comme précédemment l'oxazolidine 32, conduirait au quatrième diastéréoisomère 59 (fig. 57).

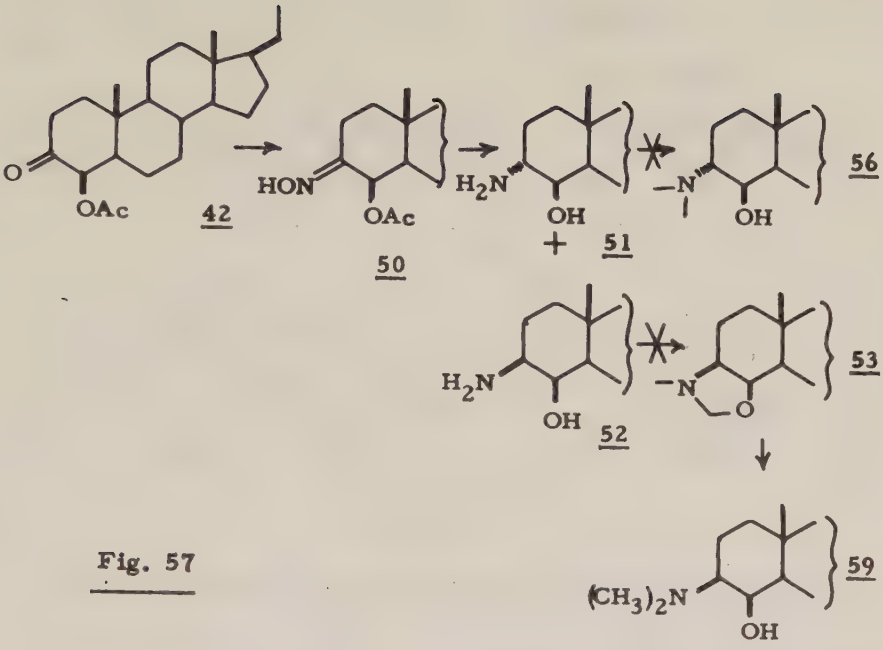


Fig. 57

Or, la réaction de méthylation s'est révèlée inapplicable, aboutissant à un mélange très complexe et s'accompagnant d'un dégagement de diméthylamine.

Des méthodes différentes ont donc été adoptées pour la synthèse de ces deux derniers isomères.

L'alcool-ester 41 a été traité par le chlorure de mésyle dans la pyridine. Après reflux dans la potasse méthanolique 0,05N du dérivé mésylé obtenu 54, l'époxyde β 55 a été isolé, isomère de l'époxyde α, 40, obtenu précédemment (36, 37, 66, 68).

Le spectre de R.M.N. de cet époxyde β, 55, accuse un fort déplacement du signal du méthyle 19 de δ 0,78ppm dans l'époxyde 40, à δ 0,95ppm.

Le traitement de cet époxyde 55 à l'autoclave par la diméthylamine conduit à l'aminoalcool trans diaxial : diméthylamino-3α hydroxy-4β prégnane-5α, 56 (fig. 58).

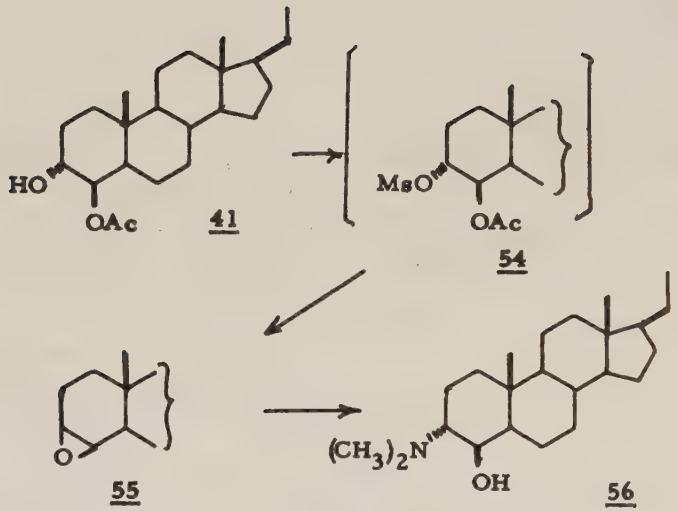


Fig. 58

3°) - DIMETHYLAMINO-3β HYDROXY-4β PREGNANE-5α, 59

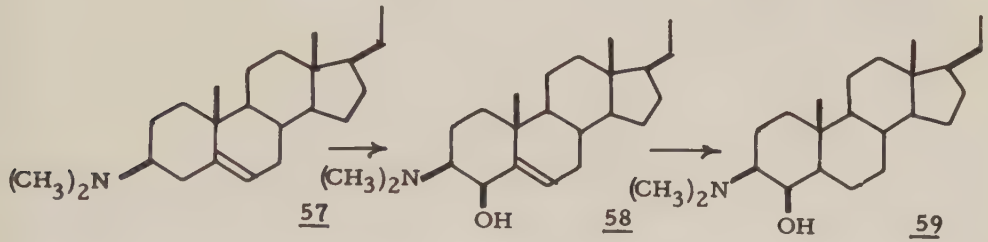
On a mis à profit l'oxydation par l'anhydride sélénieux de la méthyldihydrodésoxoholaphylline 57. Ce dernier produit est obtenu à partir de l'holaphylline, alcaloïde de structure connue, méthylamino-3β oxo-20 prégnène-5 (23 d) extrait de l'Holarrhena floribunda. Cette méthode a été utilisée par A. BERTHO et coll. (11) pour la préparation de l'α-hydroxy-conessine. R. GOUTAREL et coll. ont repris récemment l'étude de cette réaction (41) et montré, à l'aide de la R.M.N., que le produit obtenu est l'hydroxy-4β conessine.

Cette méthode, appliquée à la méthyldihydrodésoxoholaphylline 57, a permis d'obtenir le diméthylamino-3β hydroxy-4β prégnène-5 58. Le spectre de R.M.N. de ce produit présente le signal du proton oléfinique en 6 (massif centré sur δ 5, 7ppm) et celui du proton en α de l'hydroxyle (massif centré sur δ 4, 14ppm, $\Delta\nu$ à mi-hauteur = 4, 5c/s). L'hydrogénation de ce produit dans l'acide acétique en présence de charbon palladié a conduit à un mélange dont on a pu isoler le principal constituant par chromatographie sur alumine(fig. 59).

Si l'on admet que l'hydrogénation catalytique d'une double liaison est sous la dépendance de l'encombrement stérique de la molécule (35 c), il est très probable qu'ici la réaction procède par le côté α, le plus accessible, conduisant à un dérivé AB trans, le di-

méthylamino-3β hydroxy-4β prégnane-5α, 59. Le spectre de R.M.N. est, d'ailleurs, en faveur de cette stéréochimie ; on trouve, en effet, le signal du méthyle 19 à δ 1,04ppm (dans le cas de l'isomère trans-diaxial 56, ce signal est à δ 1,05ppm ; dans celui des isomères 48 et 49 où l'hydroxyle est équatorial, il est à δ 0,83 et δ 0,82ppm). Ce fort déplacement vers les champs faibles traduit l'interaction du méthyle 19 avec l'hydroxyle axial en 4.

La synthèse de ce dérivé 59 constitue une vérification chimique des conclusions de R. GOUTAREL et coll. concernant la stéréochimie de l'α-hydroxy-conessine (41).



57 58 59

Fig. 59

ooOoo

ETUDE DES LIAISONS HYDROGENE DES HYDROXY-2 DIMETHYLAMINO-3 PREGNANE-5α ET HYDROXY-4 DIMETHYLAMINO-3 PREGNANE-5α

Le voisinage d'un hydroxyle et d'un centre riche en électrons peut permettre l'établissement d'une liaison dite "liaison hydrogène". Il a paru intéressant d'étudier ce phénomène par spectrométrie I.R. dans le cas des aminoalcools dont la synthèse a été le sujet des précédents chapitres (±).

La différence entre la fréquence de vibration de l'hydroxyle lié et celle de l'hydroxyle libre ($\Delta\nu$) et : en rapport avec la distance entre l'hydrogène hydroxylique et l'azote (on opère en solution diluée dans le tétrachlorure de carbone pour annuler les liaisons intermoléculaires).

Pour qu'une liaison hydrogène s'établisse, il faut que l'atome d'azote puisse se placer dans une conformation telle que son doublet libre vienne dans le plan déterminé par l'hydroxyle, condition qui n'est pas toujours stériquement facilitée.

Cette étude apporte d'intéressants renseignements sur la conformation moléculaire qui viennent confirmer et compléter les résultats de J. SICHER et coll. (81, 82) concernant les liaisons hydrogène d'amino-alcools. Elle présentait, de plus, l'intérêt d'apporter une confirmation à la stéréochimie des alcaloïdes précédemment décrits.

(*) - A CHABAUD et P. LONGEVIALLE, en préparation.

1°) - ISOMERES TRANS

a) - Le cas des isomères trans diéquatoriaux (tableau I) n'appelle pas de commentaires ; l'hydroxyle apparaît entièrement lié, ce qui traduit la facilité de cette liaison qui rejette les méthyles du groupement azoté dans une position écartée, peu encombrée (fig. 60).

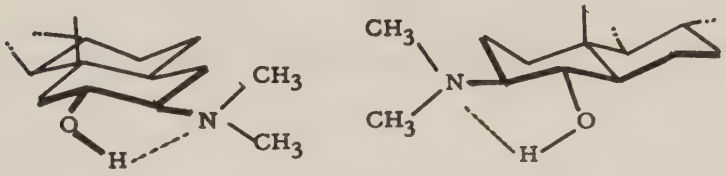


Fig. 60

b) - Le cas des isomères trans diaxiaux est plus complexe (tableau II).

Hydroxy-2β diméthylamino-3α prégnane-5α

Cet isomère ne devrait pas être le siège d'une liaison hydrogène. Une bande OH libre est présente, en effet, assez intense, à 3633cm^{-1}. Mais, il existe également une bande OH liée à 3465cm^{-1}.

Les auteurs tchèques (81) attribuent ce phénomène au fait que le cycle A de cette molécule existerait, en partie (qu'ils évaluent, d'après le rapport des surfaces des bandes, à 40%), dans une conformation bateau permettant l'établissement d'une liaison hydrogène (fig. 62). Ils ont montré que cette déformation du cycle A n'avait pas lieu dans la série de la décaline et évalué, dans le cas du diméthylamino-2β hydroxy-3α cholestane, la proportion de forme bateau à 70%, le groupement $N(CH_3)_2$ étant beaucoup plus encombrant que l'hydroxyle (fig. 61).

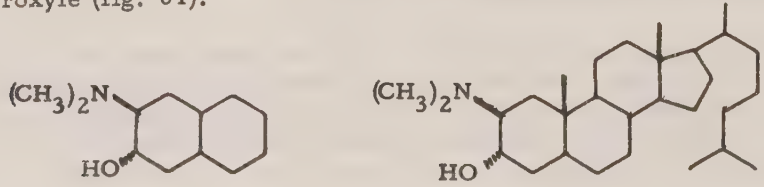


Fig. 61

Ils en déduisent que cette déformation est dûe à l'interaction entre le méthyle angulaire et le substituant 2-axial.

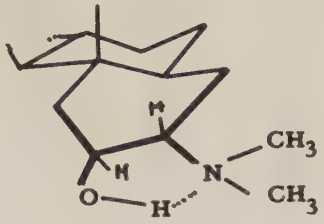


Fig. 62

Hydroxy-4β diméthylamino-3α prégnane-5α

Aucune liaison hydrogène n'est observée. Les auteurs tchèques ont étudié le cas de l'hydroxy-3α diméthylamino-4β cholestane (fig. 63) et obtenu un résultat identique malgré le fort encombrement du groupement $N(CH_3)_2$ axial.

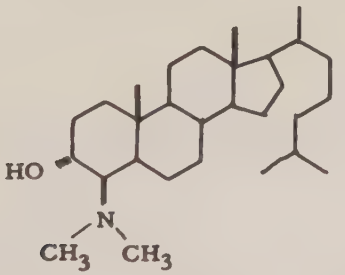
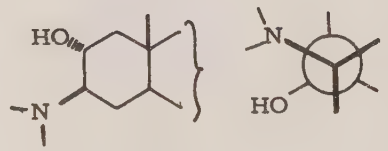
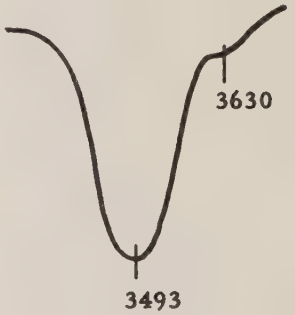


Fig. 63

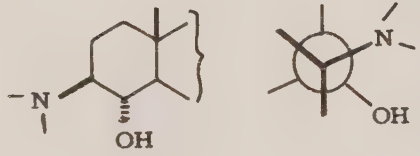
En effet, si l'on considère les deux conformations bateau possibles que peut prendre le cycle A stéroïde, l'une, II (fig. 64), ne change rien quant à l'interaction de l'hydroxyle et du méthyle 19, l'autre, III, amène le groupement OH dans une position "éclipsée" très défavorable par rapport à la liaison 5-6. La conformation trans diaxiale I est donc, finalement, la moins défavorable.

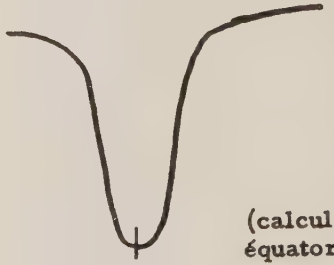
TABLEAU I





$\Delta\nu$ = 137 cm^{-1}





$\Delta\nu$ = 167 cm^{-1}

(calculé à partir d'un OH équatorial théorique 3640 cm^{-1})

TABLEAU II

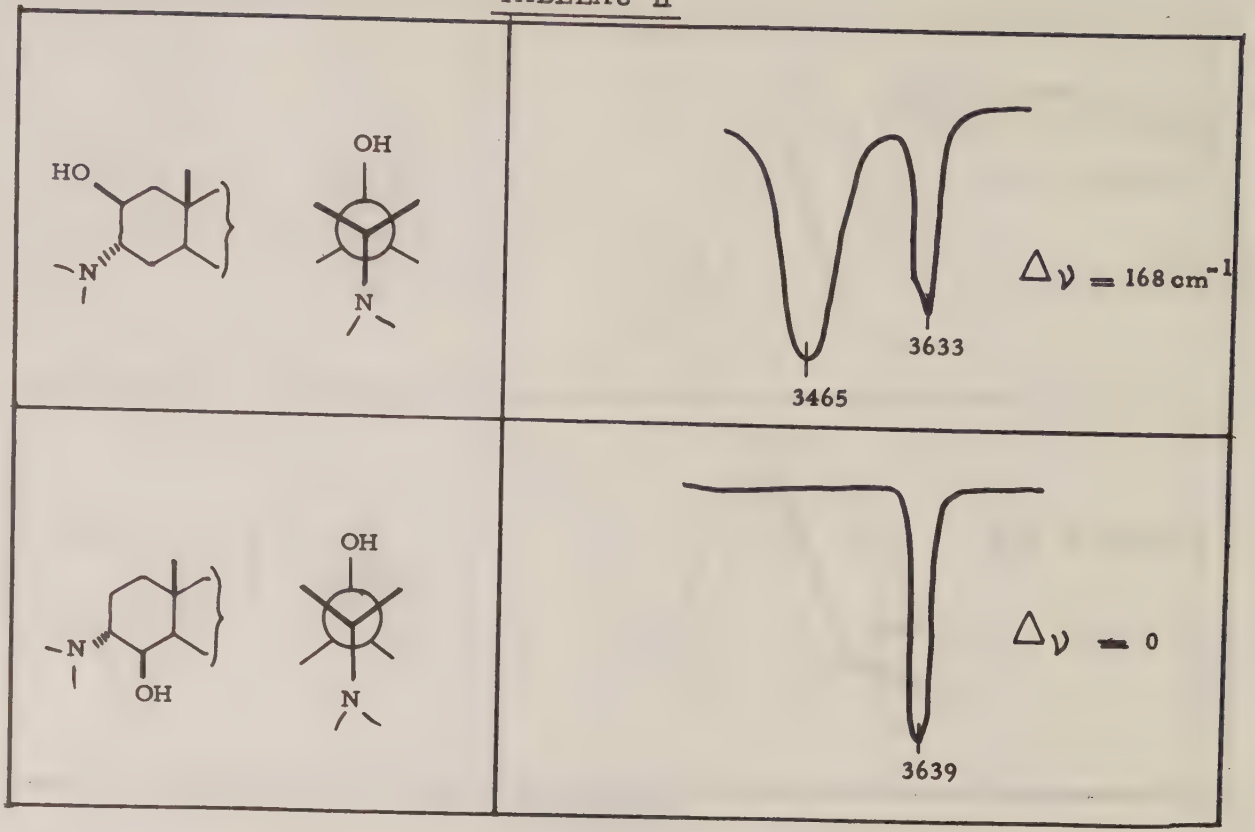
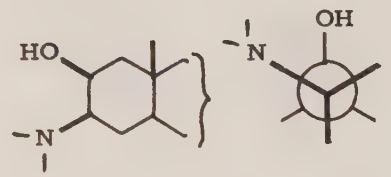
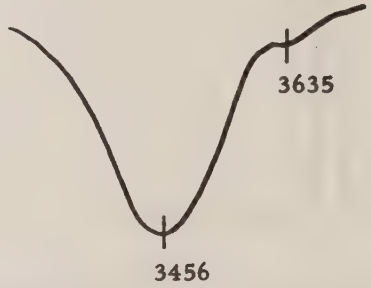
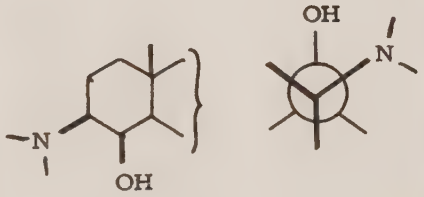


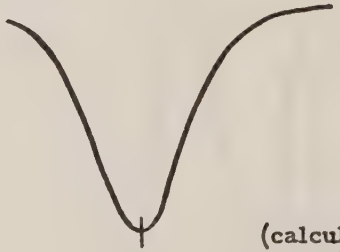
TABLEAU III





$\Delta\nu = 179\ cm^{-1}$

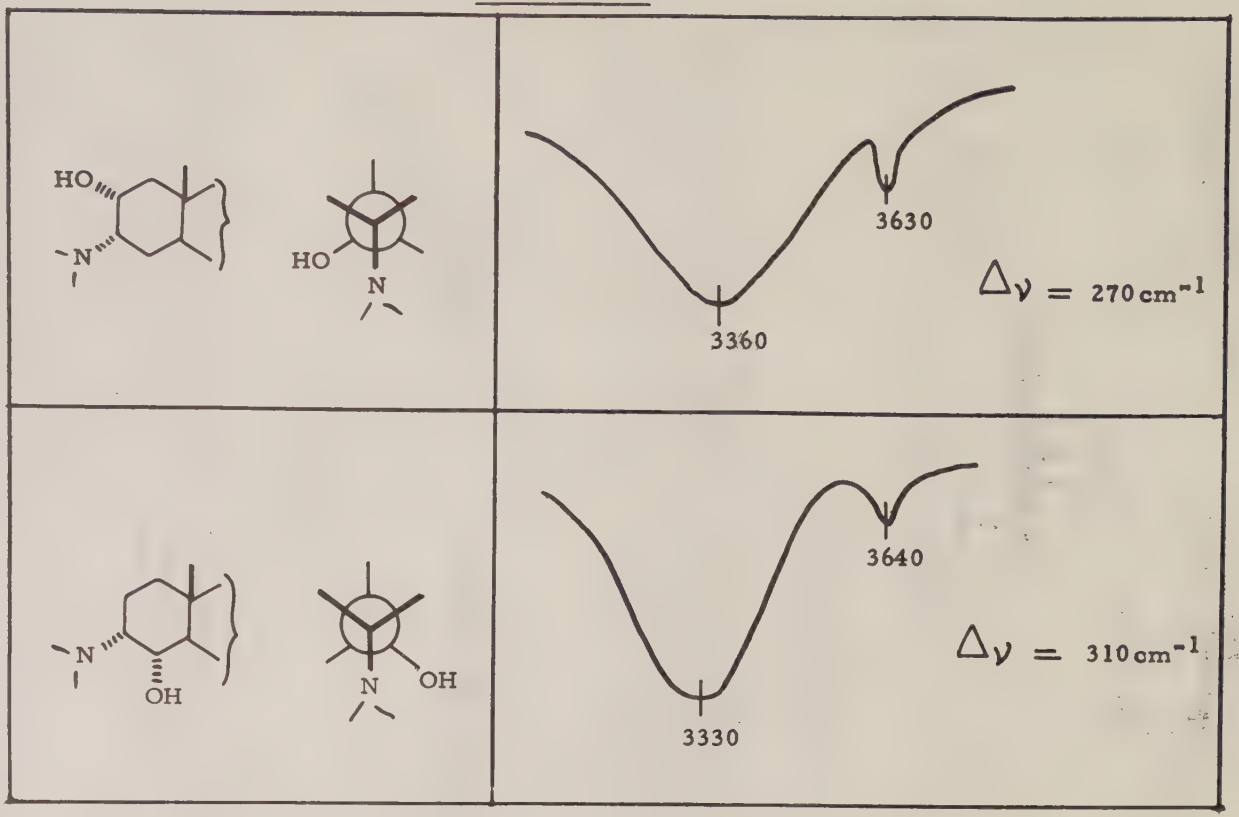




$\Delta\nu = 184\ cm^{-1}$

(calculé à partir d'un OH axial théorique $3639\ cm^{-1}$)

TABLEAU IV


HO
N
HO
N
3630
3360
$\Delta\nu$ = 270 cm^{-1}
N
OH
N
OH
3640
3330
$\Delta\nu$ = 310 cm^{-1}

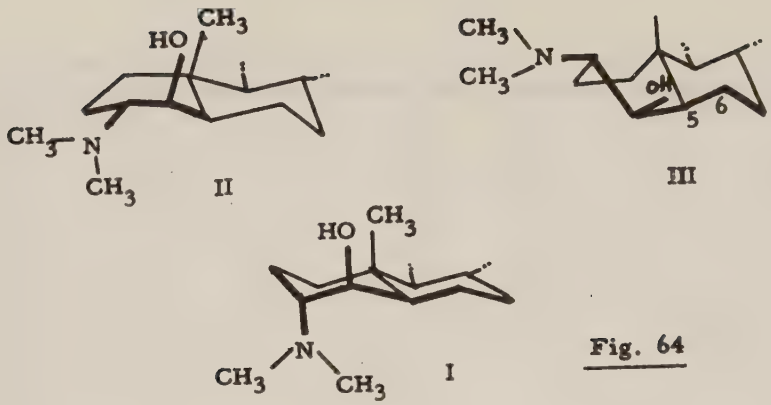


Fig. 64

2°) - ISOMERES CIS

a) - Le cas des isomères cis β (tableau III) est normal. La bande OH est entièrement liée, traduisant, comme dans le cas des isomères trans diéquatoriaux, la facilité d'établissement de la liaison hydrogène sans déformation de la molécule, les méthyles du groupement azoté se trouvant rejetés dans une position peu encombrée (fig. 65).

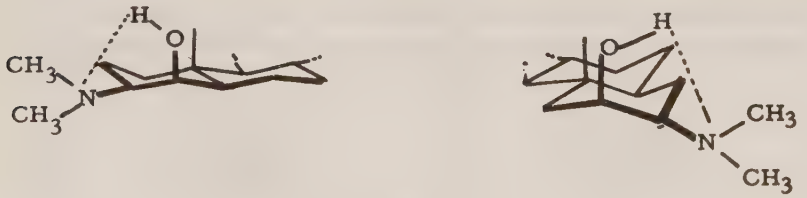


Fig. 65

b) - Le cas des isomères cis α (tableau IV) est plus complexe. En même temps qu'un fort $\Delta\nu$ traduisant un grand rapprochement des substituants, il subsiste une bande OH libre apparemment contradictoire. Les auteurs tchèques pensent que, dans ce cas, la conformation chaise du cycle A subsiste sous une forme aplatie.

Cette liaison hydrogène amène, cependant, un des méthyles du groupement azoté dans une position encombrée, sous le cycle A, ce qui peut expliquer, en partie, la subsistance d'une bande OH libre (fig. 66).

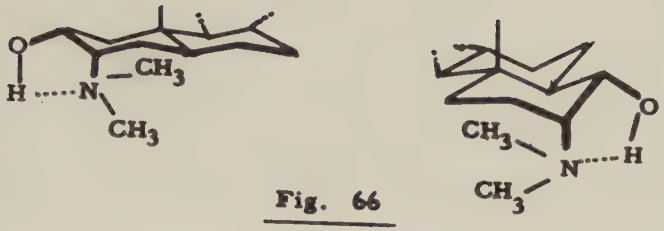


Fig. 66

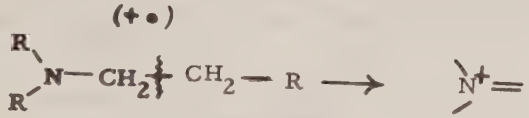
L'étude des liaisons hydrogène de ces produits apporte donc d'utiles renseignements quant à leur conformation et l'aspect très différent des spectres I.R. et des valeurs de $\Delta\nu$ peut être mis à profit dans la détermination de la stéréochimie des stéroïdes AB trans diméthylamino-3, hydroxylés en position 2 ou 4.

ooOoo

SPECTROMETRIE DE MASSE DES β-AMINO-ALCOOLS STEROIDIQUES

La présence d'un atome d'azote basique dans une molécule organique induit la fragmentation de celle-ci sous l'impact électronique, en conduisant à des ions azotés généralement bien stabilisés. L'azote, en effet, grâce à son doublet électronique libre, est doué d'un fort pouvoir stabilisant, l'emportant sur celui du soufre et de l'oxygène (13 b).

La charge positive est stabilisée le plus souvent par la formation d'un ion immonium.



La rupture a donc lieu en position allylique par rapport à l'hétéroatome.

L'étude de la fragmentation des stéroïdes aminés en position 3 a été faite par W. VETTER et coll. (93) ainsi que par une équipe tchèque à peu près dans le même temps (28). Enfin, C. DJERASSI et coll. (69) ont confirmé certains mécanismes proposés par des expériences de deutériation.

FRAGMENTATION DES STEROIDES AMINES EN POSITION 3

Ce rappel sera fait, pour le cas , le plus démonstratif, des diméthylamino-3 stéroïdes. La classe de l'amine joue, en effet, un rôle important dans la stabilisation des ions et, partant, dans l'intensité des pics observés, l'effet inductif des groupements alcoyle intervenant de façon nette dans la mise en jeu du doublet libre de l'atome d'azote.

Deux ruptures initiales se trouvent favorisées : celle des liaisons 3-4 ou 2-3 (allyliques par rapport à l'atome d'azote). Il en résulte deux types de fragmentation a et b (fig. 67).

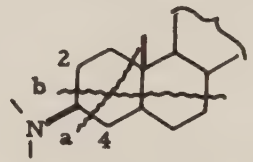


Fig. 67

1°) - La rupture initiale de la liaison 3-4 (type a) aboutit à la formation de l'ion m/e 84 après réarrangement d'un hydrogène du carbone 2 selon le mécanisme suivant (fig. 68).

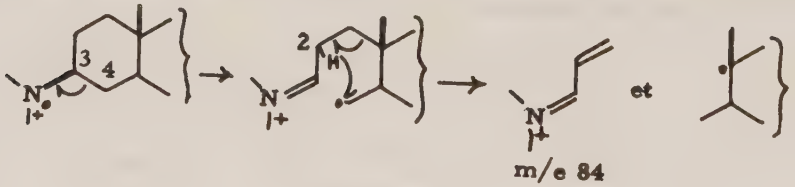


Fig. 68

Une autre origine de l'ion m/e 84 sera examinée plus loin.

2°) - La rupture initiale de la liaison 2-3 (type b) aboutit à la formation de l'ion m/e 110 après réarrangement de deux hydrogènes (des positions 4 et 6) (fig. 69).

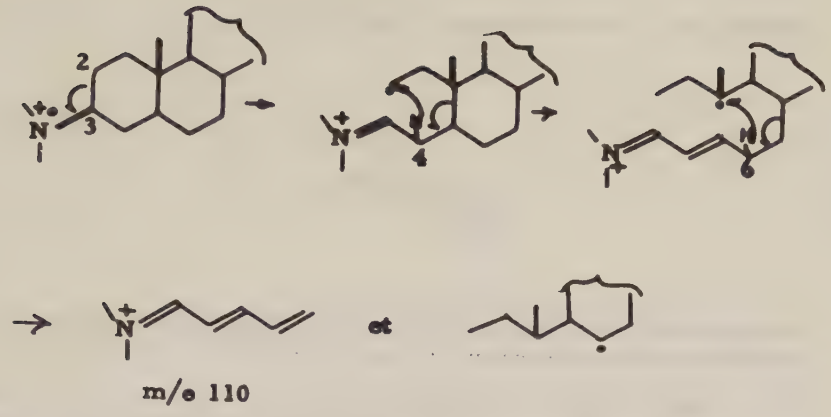


Fig. 69

Le spectre de masse d'un diméthylamino-3 stéroïde ne comportant pas d'autre substituant susceptible de modifier la fragmentation possède donc essentiellement deux pics : (fig. 72)

- i. un pic (de base) à m/e 84 (type a)
- ii. un pic à m/e 110 (type b).

Des pics, d'importance secondaire, sont également présents : m/e 58 dont la genèse sera étudiée plus loin ; m/e 71 et m/e 97 qui sont des ions azotés radicalaires provenant, au cours des mécanismes décrits plus haut, de la rupture homolytique des liaisons 1-2 (ou 4-5) et 6-7 sans réarrangement d'hydrogène (fig. 70).

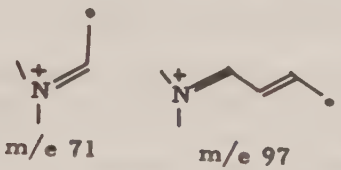
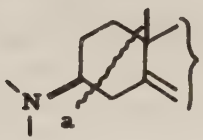


Fig. 70

Le spectre de masse de l'hydroxy-6 dihydroconessine comporte un pic m/e 126 (110 + 16), celui de la dihydroxy-5,6 dihydroconessine un pic à m/e 142 (110 + 32), celui de la kurchiline un pic à m/e 100 (84 + 16). Le spectre de masse d'un stéroïde aminé en position 3 peut donc aider à localiser un substituant sur les cycles A et B.

La présence d'une double liaison en 5-6 empêche la rupture de type b et facilite, au contraire, la rupture de type a ; dans ce

dernier cas, l'ion de masse 84 subsiste seul.



FRAGMENTATION DES β-AMINO-ALCOOLS STEROIDIQUES

La présence d'un hydroxyle en position 2 ou 4 sur un diméthylamino-3 stéroïde amène la rupture préférentielle de la liaison 2-3 ou 3-4 entre les deux substituants (fig. 71). La charge est stabilisée par l'atome d'azote et la stéréochimie des substituants ne semble pas jouer un rôle important.

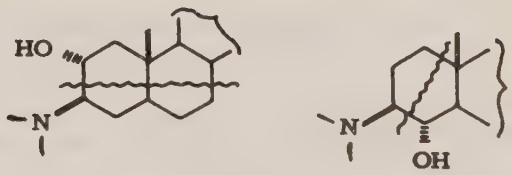


Fig. 71

La comparaison des spectres des diméthylamino-3β prégnane-5α, hydroxy-2α diméthylamino-3β prégnane-5α et hydroxy-4α diméthylamino-3β prégnane-5α le montre de façon évidente (fig. 72).

Le premier spectre comporte, en effet, lès deux pics m/e 84 (type a) et m/e 110 (type b) ; le deuxième spectre ne comporte plus que le pic m/e 110 (b) et le troisième le pic m/e 84 (a), les pics à m/e 100 et 126 dans les deux derniers cas n'ayant pas d'intensité significative.

La rupture initiale est donc celle de la liaison unissant les deux carbones portant les groupements fonctionnels.

Il faut noter que les spectres des hydroxy-2 diméthylamino-3 stéroïdes étudiés comportent un pic notable à m/e 84. La présence de ce pic est d'abord surprenante, le mécanisme de type (a) ne pouvant être invoqué pour sa formation. La double origine de l'ion correspondant m/e 99 dans le spectre de masse des éthylènedioxy-3 stéroïdes a été démontrée (4) (fig. 73).

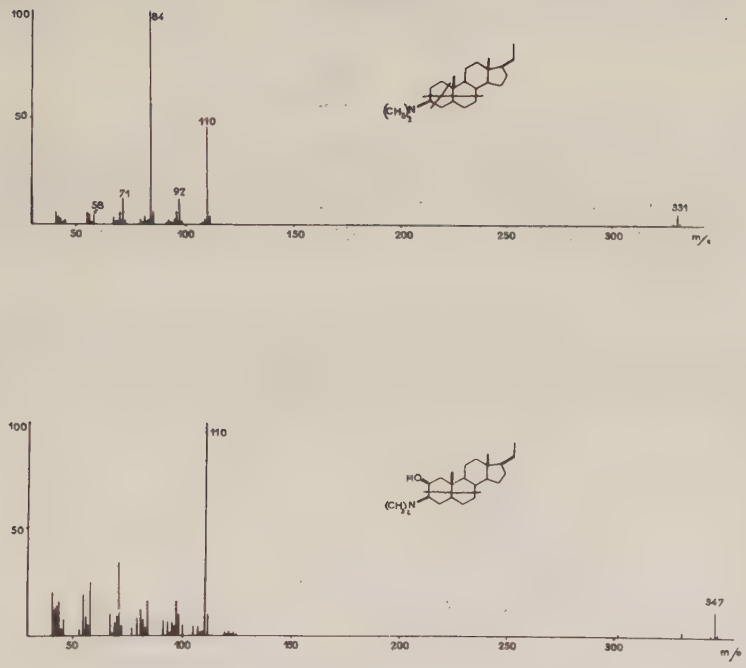

100
50
84
110
58
71
92
331
50
100
150
200
250
300
m/e
HO
(CH3)2N
100
50
110
347
50
100
150
200
250
300
m/e
(CH3)2N
OH
100
50
84
347
50
100
150
200
250
300
m/e

Fig. 72

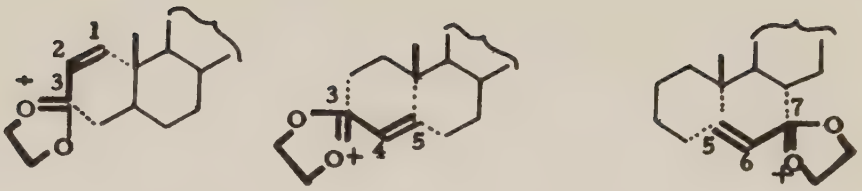


Fig. 73

La partie la plus importante de ces ions comporte les carbones 1, 2 et 3 (type a) mais une partie non négligeable comporte les carbones 3, 4 et 5. Or, le spectre de masse d'un éthylènedioxy-7 stéroïde traduit la présence d'un ion de masse 99 impliquant les carbones 5, 6 et 7.

C. DJERASSI et coll. (70) ont démontré récemment le mécanisme de formation de cet ion par des expériences de deutériation (réarrangement d'un hydrogène du carbone 1) (fig. 74) (cf. 71 pour le cas des diméthylamino stéroïdes).

Fig. 74

On peut penser que, dans le cas des hydroxy-2 diméthylamino-3 stéroïdes, la formation de l'ion m/e 84 est dûe à un mécanisme analogue impliquant le réarrangement de l'hydrogène en position 9 (fig. 75)

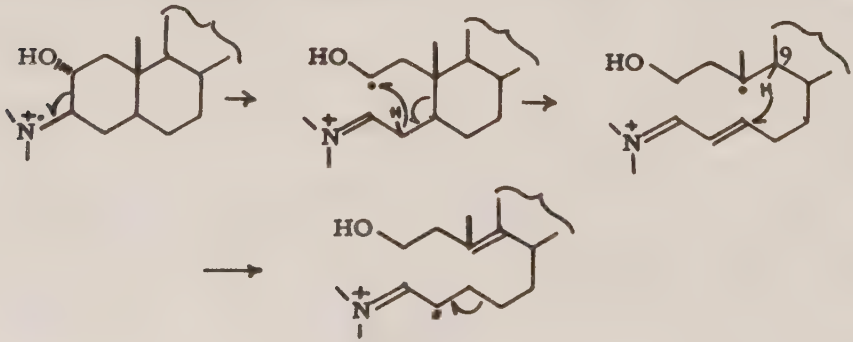


Fig. 75

FRAGMENTATION DES β-AMINO-ALCOOLS Δ_5 STEROIDES

La présence d'une double liaison en 5-6 altère de façon importante l'allure des spectres de masse ; la double liaison empêche la fragmentation de type b et favorise, au contraire, la rupture de la liaison 3-4 allylique (type a). L'hydroxyle en position 2, de son côté, favorisant la rupture en 2-3, deux cas se présentent suivant que l'une ou l'autre de ces influences l'emporte :

1°) - La rupture initiale de la liaison 3-4 amène, de façon classique, la formation de l'ion m/e 100 (84 + 16) avec réarrangement d'un hydrogène (Kurchiline, kurchiphylline, kurchaline). Les spectres des dérivés acétylés de ces produits comportent un pic à m/e 142 (84 + 58) redonnant le pic m/e 100 par perte d'une molécule de cétène (fig. 76) (fig. 15, 21, 45).

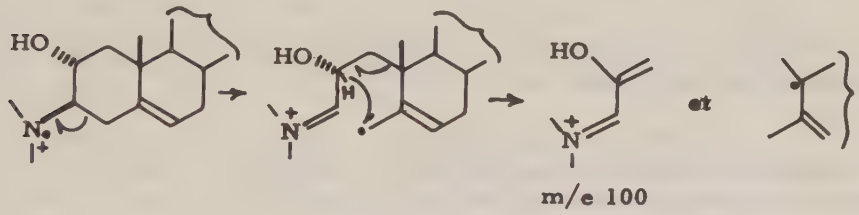


Fig. 76

2°) - La rupture initiale de la liaison 2-3 est responsable de l'apparition du pic M-44 dans les spectres de la kurchiline, kurchiphylline et kurchaline, dû au départ des éléments d'une molécule d'acétaldéhyde selon le mécanisme suivant (fig. 77) :

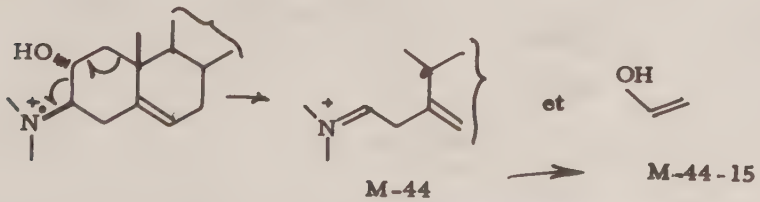


Fig. 77

Le pic correspondant au même ion se situe à M-86 dans le cas des dérivés O-acétylés. Ces ions perdent ensuite un radical méthyle (M-44-15).

Le pic de base, aussi bien dans le spectre de l'amino-alcool que dans celui de son dérivé acétylé, se situe à m/e 58. Il est, très certainement, dû à l'ion $CH_2 = \overset{+}{N}(CH_3)_2$ pour lequel on peut proposer deux origines :

a) - Il serait engendré à partir de l'ion m/e 100 par perte d'une molécule de cétène (fig. 78) :

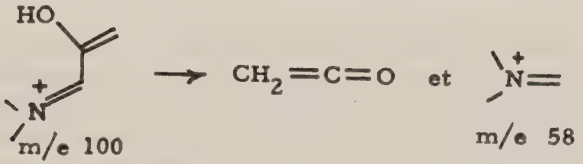


Fig. 78

Malheureusement, le pic métastable qui prouverait cette origine n'a pu être mis en évidence.

b) - Plus vraisemblablement, il se formerait, après la rupture en 2-3 et réarrangement d'un hydrogène du carbone 1 selon le mécanisme de la fig. 79 (70, 71).

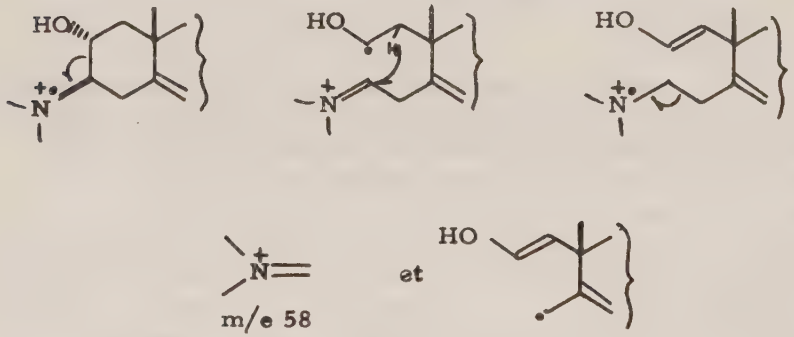


Fig. 79

Dans le cas des hydroxy-4 diméthylamino-3 Δ_5 stéroïdes, la rupture de la liaison 3-4 est favorisée à la fois par la présence de l'hydroxyle et celle de la double liaison, amenant l'apparition d'un important pic à m/e 84 (fig. 80).

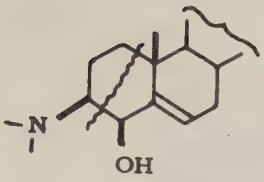


Fig. 80

APPLICATION A LA LOCALISATION D' UNE DOUBLE LIAISON

Ayant montré que la fragmentation des β-amino-alcools se faisait de façon préférentielle, voire exclusive, par rupture initiale entre les deux groupements fonctionnels, on a pensé à utiliser cette propriété pour la détermination de la place d'une double liaison dans une molécule (5).

On sait, en effet, que la localisation d'une double liaison est souvent délicate, des migrations de celle -ci étant toujours possibles dans les conditions imposées par la spectrométrie de masse.

Cette difficulté peut être levée par passage de l'oléfine à un amino-alcool par l'intermédiaire d'un époxyde (ouverture de l'époxyde par la diméthylamine).

De bons résultats ont été obtenus en série aliphatique.

En série stéroïde, les produits suivants (fig. 81) ont été obtenus, conduisant à des ions caractéristiques :

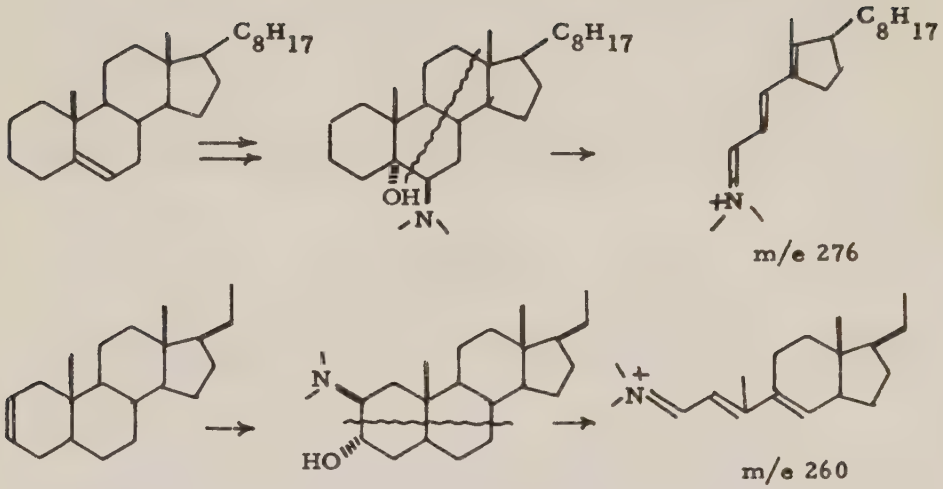


Fig. 81

Malheureusement, l'époxydation procède le plus souvent par le côté α de la molécule stéroïdique et l'ouverture des époxydes α par la diméthylamine est difficile, se faisant de façon trans-diaxiale et amenant ainsi le groupement $N(CH_3)_2$ dans une configuration β très gênée par les méthyles angulaires.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en tube capillaire. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés au moyen du Quick-polarimètre Jouan-Roussel pour la raie D du sodium et sous une épaisseur de 1cm.

Les spectres de R. M. N. ont été enregistrés avec le spectromètre Varian A-60 en solution dans le deutériochloroforme, le tétraméthylsilane étant pris comme référence 0.

Les spectres de masse ont été exécutés avec le spectromètre de masse Atlas CH_4 équipé d'un système d'introduction à haute température. Energie d'ionisation : 70 eV.

Les spectres I. R. ont été exécutés en pastille de KBr à l'aide d'un appareil Unicam SP 100 équipé de prismes et réseaux.

L'étude des liaisons hydrogène a été faite sur le même appareil à des dilutions de l'ordre de 0, 005 mole/litre et sous une épaisseur de 2cm.

Les chromatographies sur couche mince (chromatoplaques) ont été réalisées à l'aide du matériel Desaga avec du Kieselgel G. Merck alcalinisé par de la lessive de soude diluée. La révélation est faite par pulvérisation du réactif de Dragendorff et d'acide sulfurique dilué.

x

x x

EXTRACTION DES ALCALOIDES DES FEUILLES

DE L'HOLARRHENA ANTIDYSENTERICA

A) - Echantillon viet-namien

1,6kg de feuilles séchées et pulvérisées sont alcalinisés par une solution de carbonate de sodium à 20%. On épuise dans un soxlhet avec du chlorure de méthylène. Le solvant est chassé sous vide et le résidu dissous dans 600ml de méthanol. On ajoute 60ml d'acide acétique et 240ml d'eau. Après vingt-quatre heures de repos, la solution hydroalcoolique acide est décantée, alcalinisée par de la soude diluée et épuisée par du chlorure de méthylène. Ce dernier, lavé, séché et distillé à sec sous vide laisse un résidu d'alcaloïdes totaux pesant 21g. (13,1 g/kg).

Les alcaloïdes totaux sont dissous dans le benzène et chromatographiés sur 600g. d'alumine (Merck standardisée) en recueillant des fractions d'un litre.

Eluant		Fractions	
Benzène	4 l.	1	0,485 g
Ether	6 l.	2	0,843
Ether 2% EtOH	2 l.	3	5,34
	1 l.	4	2,77
	3 l.	5	2,263
	2 l.	6	0,570
Ether 5% EtOH	1 l.	7	0,485
	2,5 l.	8	0,555
Ether 10% EtOH	2,5 l.	9	0,726
20%	2,5 l.	10	0,820
50%	2,5 l.	11	0,750
EtOH	2 l.	12	0,288
MeOH	3 l.	13	1,085

La fraction 3, traitée par de l'éther de pétrole (agitation à froid) laisse un résidu insoluble de couleur jaune pesant 2,7g et un produit soluble dans l'éther de pétrole, blanc, cristallisé, pesant 2,3g.

Le produit soluble dans l'éther de pétrole est chromatographié de nouveau sur 70g. d'alumine en recueillant des fractions de 150ml.

Eluant	Fractions	Poids
Ether de pétrole	1	0,030 g.
" + 50% Benzène	2-7	traces
Benzène	8-11	0,141
Benzène 50% Ether	12-15	0,631
Ether	16-19	0,396
Ether 2% EtOH	20-25	0,515
Ether 10% "	26-28	0,200
Ether 50% "	29-30	0,029
EtOH	31	0,007

La fraction 8-15 pesant 0,770g cristallise dans l'hexane. Elle est constituée par l'HOLADYSINE.

La fraction 20-25 cristallise également dans l'hexane et contient l'HOLADYSAMINE.

HOLADYSINE, 1, recristallisée dans l'hexane jusqu'à point de fusion constant : F 120° $[\alpha]_D$ - 199° ($CHCl_3$, c = 1,2)

Analyse : $C_{22}H_{35}ON$

calc. %	C 80,19	H 10,71	N 4,25
tr. %	80,35	10,63	4,27

Spectre I.R. : bande CO à 1740 *

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,72 (CH_3 18) ; 1,06 (CH_3 19) ; 2,35 (un N-CH_3) ; multiplet à 5,32 (proton oléfinique en 6).

Spectre de masse : M+ à m/e 329 ; m/e 70 (pic de base 73% Σ_{30})

HOLADYSAMINE, 5, recristallisée dans l'hexane jusqu'à point de fusion constant, F 173° $[\alpha]_D$ - 78° ($CHCl_3$, c = 1)

Analyse : $C_{22}H_{35}ON$

calc. %	C 80,19	H 10,71	N 4,25
tr. %	80,01	10,67	4,20

Spectre I.R. : vibrations OH vers 3200.

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,92 (CH_3 18), 1,05 (CH_3 19), 2,35 (un N-CH_3) ; doublet à 1,32 (J = 6,5c/s) (CH_3 21) ; quadruplet à 4,37 (J = 6,5c/s) (proton en α d'un alcool secondaire en position 20) multiplets à 5,35 et 5,66 (protons oléfiniques en 6 et 16).

Spectre de masse : pic de base à m/e 70 (86% Σ_{30}).

---

* - Les fréquences des bandes dans l'I.R. sont données en cm^{-1} ; Les déplacements chimiques des signaux en R.M.N. sont en ppm (δ).

B) - Lot en provenance des Indes

Deux techniques ont été utilisées.

1°) - 5kg de feuilles, pulvérisées, alcalinisées, par une solution de carbonate de sodium neutre à 20% ont été épuisés par lixiviation avec du chlorure de méthylène. On a recueilli 100 litres de solvant que l'on a distillé à sec sous vide. Le résidu est repris par 1,6 l. de méthanol auquel on ajoute 180ml. d'acide acétique, puis 660ml. d'eau. Après repos de 24 heures, on filtre sur Büchner pour séparer un important précipité riche en chlorophylle. Le résidu est lavé deux fois avec 250ml. de méthanol à 60%. Les solutions méthanoliques sont alcalinisées par l'ammoniaque et épuisées :

a) - par deux fois 1 litre d'éther de pétrole qui est lavé, séché évaporé à sec, laissant un résidu d'alcaloïdes A pesant 14,98 g. (3g/Kg).

b) - par du chlorure de méthylène qui, lavé, séché, évaporé à sec, laisse un résidu d'alcaloïdes B pesant 30,52 g. (6,1 g/Kg).

Une seconde opération identique, faite sur 7 kg de feuilles, a donné 17,72g. d'alcaloïdes A et 42,57g. d'alcaloïdes B.

2°) - 720g de feuilles pulvérisées après dessication sont agités dans un ballon à col large au moyen d'une pâle rotative pendant trois heures, dans le mélange :

Ethanol	1100 ml.
Ether	1100 ml.
Chloroforme	750 ml.
Ammoniaque	300 ml.

On essore sur Büchner et met la masse pulvérulente à macérer dans le même mélange sans ammoniaque pendant 24 heures. On agite ensuite 3 heures et essore sur Büchner. Le gâteau est agité une troisième fois 3 heures dans le même mélange et essoré de nouveau. Les jus sont réunis et concentrés à l'évaporateur rotatif. L'extrait, vert foncé, est repris par de l'éther et traité dans une ampoule à décantation par une solution aqueuse normale d'acide sulfamique 3 fois, puis par l'eau distillée jusqu'à réaction de Mayer négative. Les phases acides sont réunies et lavées à l'éther.

Après alcalinisation par la soude diluée, on traite à trois reprises par de l'éther de pétrole. Celui-ci, lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre et évaporé à sec sous vide, laisse un résidu de bases A solubles dans l'éther de pétrole de 3,45g (4,5g/Kg).

Les phases alcalines sont épuisées, enfin, jusqu'à réaction de Mayer négative, par du chlorure de méthylène. Ce dernier, lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, évaporé à sec sous vide laisse un résidu de bases B insolubles dans l'éther de pétrole de 5, 10g (7, 1 g/kg).

x

x x

SEPARATION DES ALCALOIDES

32, 70g d'alcaloïdes A sont dissous dans 1 l. de benzène. On chromatographie sur 1kg d'alumine Merck standardisée en éluant par fractions de 1 l.

Première chromatographie :

Benzène	1-5	0, 04
Ether	6-10	1, 02
Ether 2% EtOH	11-12	1, 54
	13	4, 47
	14	2, 56
	15	3, 07
	16	2, 42
	17	1, 61
	18-24	5, 43
Ether 5% EtOH	25-30	3, 90
	31-34	1, 29
10%	35-39	1, 93
20%	40-43	1, 03
50%	44-45	0, 32
Méthanol	46-49	1, 16

Les fractions 13, 14, 15 sont réunies et chromatographiées de nouveau sur 300g. d'alumine par fractions de 500ml. d'éluant.

Deuxième chromatographie :

Benzène	1-8	0,54	F 172
Benzène 10% Ether	9-16	1,57	162-168
30%	17-19	1,05	170
	20-23	0,97	198
50%	24-27	0,92	205
Ether	28-34	1,22	173
Ether 2% EtOH	35	0,31	194
	36-41	1,81	
10%	42-43	0,42	
50%	44-45	0,57	
EtOH	46	0,04	
MeOH	47	0,10	

Les fractions 1 à 19 sont constituées en majeure partie par de la KURCHIPHYLLINE, accompagnée d'une petite quantité de KURCHILINE. La kurchiphylline a été purifiée par une dernière chromatographie et recristallisée plusieurs fois dans l'hexane.

KURCHIPHYLLINE, 13, cristallisant dans l'hexane,
F 184° $[\alpha]_D$ - 173° ($CHCl_3$, c = 1)

Analyse : $C_{23}H_{37}O_2N$

calc. %	C 76,83	H 10,37	N 3,89
tr. %	77,05	10,41	4,01

Spectre I.R. : bande CO à 1748 ; bande OH à 3400.

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,72 (CH_3 18) ; 1,06 (CH_3 19) ; 2,30 (2 N-CH_3) ; multiplet à 3,6 (proton en α d'un alcool secondaire en position 2) ; multiplet à 5,37 (proton oléfinique en 6).

Spectre de masse : pic de base m/e 58 (15,5% Σ_{30}) ; pics à m/e 100 (57%), m/e 300 (5%), m/e 315 (13%), m/e 359 (M+ 13%).

Les fractions 20 à 27 et les eaux-mères de la kurchiphylline contiennent la kurchiline ; on isole par chromatographie et recristallisation dans l'hexane.

KURCHILINE, 9, cristallise dans l'hexane,
F 219° $[\alpha]_D$ + 46° ($CHCl_3$; c = 1)

Analyse : $C_{23}H_{37}O_2N$

calc. %	C 76,83	H 10,37	N 3,89
tr. %	77,00	10,24	4,60

Spectre I.R. : Bande CO à 1710 ; bande OH à 3500.

Spectre de R.M.N. : singulet à 0,63 (CH_3 18) ; 1,02 (CH_3 19) ; 2,12 ($COCH_3$) ; 2,30 (2 N-CH_3) ; multiplets à 3,55 (proton en α de l'hydroxyle en position 2) et à 5,38 (proton oléfinique en 6).

Spectre de masse : pic de base à m/e 58 (15%Σ_{30}) ; pics à m/e 43 (40%) ; m/e 100 (35%) ; m/e 300 (6%) ; m/e 315 (14%) ; m/e 359 (M+ 10%).

Des fractions suivantes, enfin, on a pu isoler une petite quantité d'un autre alcaloïde, la KURCHALINE, un peu plus polaire que la kurchiphylline et la kurchiline, par chromatoplaque préparative. Les plaques ont été préparées avec le mélange : kieselgel 120 g./soude 0,5 N, 250ml. L'éluant est le chlorure de méthylène additionné de 10% de méthanol. Après isolement de la zone contenant la kurchaline, celle-ci est éluée du support par du méthanol que l'on filtre et évapore à sec. Le résidu est repris par du chlorure de méthylène qui est lavé à l'eau distillée, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec. La kurchaline est recristallisée dans l'acétone.

KURCHALINE, 35, cristallise dans l'acétone,
F 185° $[\alpha]_D$ - 37° ($CHCl_3$, c = 1)

Analyse : $C_{23}H_{37}O_2N$

calc. %	C 76,83	H 10,37	N 3,89
tr. %	76,92	10,18	4,16

Spectre I.R. : bande OH vers 3450

Spectre de R.M.N. : singulet à 0,76 (CH_3 18), 1,04 (CH_3 19), 2,30 (2 N-CH_3) doublet à 1,86 et 1,75

(CH_3 21) ; multiplets centrés sur 5,37 (deux protons oléfiniques en 6 et 20) ; 4,82 (proton allylique en 16) ; 3,6 (proton en α d'un alcool secondaire en position 2).

Spectre de masse : M+ à m/e 359 (42%) ; M-18 à m/e 341 (45%) ; M-44 à m/e 315 (33%) ; M-44-15 à m/e 300 (15%) ; M-44-18 à m/e 297 (25%) ; M-18-44-15 à m/e 282 (12%) ; m/e 100 (94%) ; pic de base à m/e 58 (7% $\leq_{30}$).

Des fractions 35 à 39 de la première chromatographie, on a pu séparer par chromatographie sur colonne d'alumine à 6% d'eau, éluée par le benzène, la KURCHIPHYLLAMINE.

KURCHIPHYLLAMINE, 14, cristallisant dans l'hexane,
F 161° $[\alpha]_D$ - 211° ($CHCl_3$, c = 1,3)

Analyse : $C_{22}H_{35}O_2N$

calc. %	C 76,47	H 10,21	O 9,26	N 4,05
tr. %	75,85	10,09	9,60	4,07

Spectre I.R. : bande CO à 1740.

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,73 (CH_3 18) ; 1,08 (CH_3 19) ; 2,48 (1 N-CH_3) ; multiplet centré sur 5,40 (proton oléfinique en 6) et 3,6 (proton en α d'un alcool secondaire en position 2).

Spectre de masse : M à m/e 345 (7%) ; M-44 à m/e 301 (8%) ; M-44-15 (4%) ; pic de base à m/e 86 (19% $\leq_{30}$) ; m/e 44 (42%).

ACETYLHOLADYSINE, 2

L'acétylholadysine a été obtenue par action de l'anhydride acétique sur l'holadysine, en solution dans la pyridine, à la température ordinaire, pendant 12 heures. Après évaporation à sec, reprise du résidu par le chlorure de méthylène, lavage à l'eau ammoniacale, puis, plusieurs fois, à l'eau distillée; traitement

par le sulfate de sodium anhydre, filtration, évaporation du solvant, on obtient un résidu cristallisé que l'on sublime.

F 175° $[\alpha]_D$ - 163° ($CHCl_3$; c = 1,3)

Analyse : $C_{24}H_{37}O_2N$

calc. %	C 77,58	H 10,04	N 3,77
tr. %	77,49	10,02	4,22

Spectre I.R. : bande CO à 1740 et amide vers 1630.

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,73 (CH_3 18) ; 1,05 (CH_3 19) ; 2,08 (N-CO-CH_3) ; 3,01 (1 N-CH_3) ; multiplet centré sur 5,43 (proton oléfinique en 6).

Spectre de masse : m/e 298 (44%) ; m/e 283 (10%) ; m/e 255 (2%) ; m/e 213 (5%) ; m/e 70 (50%) : m/e 43 (pic de base. m/e 74 (85%).

METHYLAMINO-3α PREGNENE-5, 4

1°) - A partir de l'acétylholadysine : 64mg d'acétylholadysine sont portés à reflux une heure dans le mélange : glycol 20ml./potasse 2g./hydrate d'hydrazine 4ml., après quoi, l'excès d'hydrate d'hydrazine est chassé ; la température d'ébullition du mélange s'élève à 195°. On laisse refluer 24 heures à cette température. Après refroidissement, on dilue à l'eau et extrait par du chlorure de méthylène. Celui-ci est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec, laissant un résidu de 33mg. qui cristallise dans l'acétone.

2°) - Par méthylation de la dihydrodésoxoholamine : 1g. de dihydrodésoxoholamine est mis en solution dans 30ml. de chlorure de méthylène. On ajoute goutte à goutte, en quelques minutes, 1ml. de chloroformiate d'éthyle (agitation magnétique 0°). On agite 1/2 h. On ajoute alors 10ml. de lessive de soude 4N. On agite encore pendant 10 min. et extrait au chlorure de méthylène après dilution à l'eau. Après lavage à l'eau, séchage sur sulfate de sodium anhydre, filtration et évaporation, on obtient un résidu cristallisé de 1,3 g. On reprend par 100ml. d'éther anhydre et on ajoute un excès d'hydrure d'aluminium-lithium. On porte à reflux 2 heures. On extrait

par de l'éther. Ce dernier est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec laissant un résidu de 0,8g. qui cristallise dans l'acétone et dont les constantes sont identiques à celles du produit obtenu à partir de l'acétylholadysine;

F 87° $[\alpha]_D$ - 49° ($CHCl_3$; c = 1,25)

Analyse : $C_{22}H_{37}N$

calc. %	C 83,74	H 11,82	N 4,44
tr. %	83,76	11,64	4,41

Spectre de R. M. N. : singulets à 0,60 (CH_3 18) ; 1,05 (CH_3 19) ; 2,38 (1 N-CH_3) ; multiplet centré sur 5,38 (proton oléfinique en 6).

ACETYLHOLADYSAMINE

Obtenue à partir de l'holadysamine par la même technique que pour l'acétylholadysine.

F 136° $[\alpha]_D$ - 74° ($CHCl_3$; c = 1,3)

Analyse : $C_{26}H_{39}O_3N$

calc. %	C 75,50	H 9,51	N 3,39
tr. %	75,33	9,49	4,15

Spectre I.R. : bandes ester à 1750 et 1245.
bande amide à 1635.

Spectre de R. M. N. : singulets à 0,92 (CH_3 18) ; 1,06 (CH_3 19) ; 3,01 (1 N-CH_3) ; 2,08 et 2,05 (2 $COCH_3$) ; doublet à 1,41 et 1,30 (CH_3 21) ; multiplet centré sur 5,7 (proton oléfinique en 6) ; 5,3 et 5,6 (proton oléfinique en 16 et proton en 20, en α du groupement ester.

Spectre de masse : m/e 280 (39%), m/e 265 (18%), m/e 74 (pic de base), m/e 70 (47%).

METHYLAMINO-3α PREGNANE-5α, 8

1°) - A partir de l'holadysamine : 47mg d'holadysamine ont été dissous dans 5ml d'acide acétique et agités 48 heures en présence de charbon palladié, en atmosphère d'hydrogène. Après filtration, évaporation du solvant, reprise par du chlorure de méthylène, lavage à l'eau ammoniacale, puis à l'eau et traitement habituel, on a obtenu un mélange dont le spectre I.R. présente des bandes CO vers 1740 et 1710. Par chromatographie sur alumine, on isole une fraction cétonique (I.R.) éluée par le benzène présentant plusieurs taches en chromatoplaque. Ce mélange (25mg) est mis en solution dans le glycol (20ml) en présence de potasse (2g) et d'hydrate d'hydrazine (6ml). Après reflux, pendant une heure, à la température d'ébullition du mélange, l'excès d'hydrazine est chassé et l'on met ensuite à reflux 24 heures à 195°. Après extraction par le chlorure de méthylène, lavage à l'eau, séchage sur sulfate de sodium anhydre, filtration et évaporation du solvant, on obtient 22mg d'un nouveau mélange qui n'est plus cétonique (I.R.) et d'où l'on isole, par chromatographie préparative sur silice et cristallisation dans l'acétone, le méthylamino-3α prégnane-5α.

2°) - A partir de la dihydrodésoxo funtumine : Technique identique à celle utilisée pour le méthylamino-3α prégnène-5, 4.

F 67° $[\alpha]_D$ + 16° ($CHCl_3$, c = 1,3)

Analyse : $C_{22}H_{39}N$

calc. %	C 83,21	H 12,38	N 4,41
tr. %	83,17	12,49	4,65

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,55 (CH_3 18) ; 0,80 (CH_3 19) ; 2,40 (1 N-CH_3) ; multiplet centré sur 2,73 (proton en position 3 en α de l'atome d'azote).

DIHYDRODESOXOKURCHIPHYLLINE, 10

82mg de kurchiphylline sont dissous dans le mélange glycol (30ml), potasse (3g) hydrate d'hydrazine (6ml) et on porte à reflux, 1 heure . On chasse ensuite l'excès d'hydrazine et laisse à reflux 24 heures, à 195°. Après refroidissement, on dilue à l'eau et extrait au chlorure de méthylène. Celui-ci est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec. On obtient ainsi 65mg de produit qui cristallise dans le mélange chlorure de méthylène-hexane en belles aiguilles, ou dans le méthanol.

F 180 $[\alpha]_D$ - 33° ($CHCl_3$, c = 1,2)

Analyse : $C_{23}H_{39}ON$

calc. %	C 79,94	H 11,38	
tr. %	79,47	11,32	

Spectre de R. M. N. : singulets à 0,59 (CH_3 18) ; 1,03 (CH_3 19) ; 2,29 (2 N-CH_3) ; multiplets centrés sur 5,36 (proton oléfinique en 6) et 3,6 (proton en α d'un alcool secondaire en position 2).

La même technique a été appliquée à la kurchiline. On a obtenu un produit cristallisé identique à 10 (spectres I.R., de R.M.N., de masse, point de fusion du mélange non abaissé).

ACETYLKURCHIPHYLLINE (cf. technique acétylholadysine)

F 125° $[\alpha]_D$ - 194° ($CHCl_3$, c = 1,2)

Analyse : $C_{25}H_{39}O_3N$

calc. %	C 74,77	H 9,79	O 11,95	N 3,49
tr. %	74,52	9,84	12,09	3,82

Spectre I.R. : bandes ester à 1740 et 1250.

Spectre de R. M. N. : singulets à 0,72 (CH_3 18) ; 1,10 (CH_3 19) ; 2,06 ($COCH_3$) ; 2,32 (2 N-CH_3) ; multiplets centrés sur 5,37 (proton oléfinique en 6) et 5,17 (proton en α du groupement ester en 2).

Spectre de masse : M+ à m/e 401 (25%) ; M-15 à m/e 386 (2%) ; M-60 à m/e 341 (12%) ; M-60-15 à m/e 326 (8%) ; M-86 à m/e 315 (18%) ; M-86-15 à m/e 300 (10%) ; pics à m/e 142 (17%), m/e 100 (12%), m/e 43 (21%), pic de base à m/e 58.

DIHYDROKURCHIPHYLLINE (cf. technique dihydrokurchiline)

F 159° $[\alpha]_D$ - 137° ($CHCl_3$, c = 0,8)

Analyse : $C_{23}H_{39}O_2N$

calc. %	C 76,40	H 10,87		
tr. %	76,41	10,81		

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,7 (CH_3 18) ; 0,87 (CH_3 19) ; 2,35 (2 N-CH_3) ; multiplet vers 3,55 (proton en α d'un alcool secondaire en position 2).

METHYLATION DE LA KURCHIPHYLLAMINE

La kurchiphyllamine a été méthylée en solution dans le mélange acide formique/formaldéhyde (6 heures à 80°). Après refroidissement, on dilue à l'eau et extrait par du chlorure de méthylène. Ce dernier est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré et évaporé à sec, laissant un résidu cristallisé identique en tous points à la kurchiphylline (spectres I.R., de R.M.N., de masse, point de fusion du mélange identique à celui de la kurchiphylline).

DIHYDROKURCHILINE, 11

200mg de kurchiline sont mis en solution dans 15ml d'acide acétique en présence de 200mg de charbon palladié. On agite en atmosphère d'hydrogène pendant 6 heures, après lesquelles l'absorption d'hydrogène a cessé (absorption d'une mole de gaz pour une mole d'alcaloïde). On filtre le catalyseur et évapore le solvant. On reprend par le chlorure de méthylène que l'on lave à l'eau ammoniacale puis à l'eau distillée, plusieurs fois. On sèche sur sulfate de sodium anhydre, filtre, évapore à sec. On recueille 0,225g. d'un produit cristallisé que l'on purifie par recristallisations dans le mélange chlorure de méthylène/hexane.

F 154° $[\alpha]_D$ + 84° ($CHCl_3$, c = 1)

Analyse : $C_{23}H_{39}O_2N$

calc. %	C 76,40	H 10,87	O 8,85	N 3,87
tr. %	75,96	10,78	9,56	3,95

Spectre I.R. : bande CO à 1710 ; bande OH vers 3500.

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,59 (CH_3 18) ; 0,82 (CH_3 19) ; 2,10 ($COCH_3$) ; 2,28 (2 N-CH_3) ; multiplet à 3,55 (proton en α d'un alcool secondaire en position 2).

Spectre de masse : pic de base à m/e 110 (25% Σ_{30}), pics à m/e 100 (6%), m/e 71 (32%), m/e 58 (22%), m/e 43 (28%), m/e 361 (M^+ 11%).

ACETYL-KURCHILINE (obtenue par la technique d'acétylation dans la pyridine) (cf. acétylholadysine).

F 139° $[\alpha]_D$ - 19° ($CHCl_3$, c = 1)

Analyse : $C_{25}H_{39}O_3N$

calc. %	C 74,77	H 9,79	O 11,95	N 3,49
tr. %	74,82	9,95	11,99	3,89

Spectre I.R. : bandes ester à 1742 et 1255 ; bande CO à 1715.

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,63 (CH_3 18) ; 1,06 (CH_3 19) ; 2,12 et 2,06 (2 $COCH_3$) ; 2,32 (2 N-CH_3) ; multiplets centrés sur 5,38 (proton oléfinique en 6) et 5,15 (proton en α du groupement ester en 2).

Spectre de masse : M+ à m/e 401 (23%) ; m/e 386 (M-15) 1% ; m/e 358 (M-43) 1% ; m/e 341 (M-60) 10% ; m/e m/e 326 (M-60-15) 6% ; m/e 315 (M-86) 14% ; m/e 300 (M-86-15) 8% ; m/e 142 (15%) ; m/e 100 (10%); m/e 43 (44%) ; pic de base à m/e 58.

TETRAHYDRODESOXOKURCHILINE, 12

1°) - A partir de la dihydrokurchiline : 378mg de dihydrokurchiline sont mis à reflux dans 15ml d'éthanol, en présence de 2ml d'hydrate d'hydrazine. On dilue à l'eau et extrait par le chlorure de méthylène. L'hydrazone ainsi obtenue est mise à reflux

dans le mélange : glycol (12ml), sodium (635mg), hydrate d'hydrazine (3ml), pendant 17 heures. La solution est diluée à l'eau et traitée par le chlorure de méthylène. Ce dernier, lavé à l'eau distillée, séché, filtré, laisse un résidu après évaporation de 346mg. Par chromatographie sur alumine hydratée (6%), on obtient 100mg de produit qui cristallise dans l'hexane.

2°) - A partir de la dihydrodésoxokurchiline : L'hydrogénation catalytique de la dihydrodésoxokurchiline 10 -technique identique à celle utilisée pour la dihydrokurchiline 11- a conduit à une tétrahydrodésoxokurchiline identique en tous points à la précédente (point de fusion du mélange non abaissé, spectres I.R., de R.M.N. et de masse)

F 170° $[\alpha]_D$ + 2° ($CHCl_3$, c = 1)

Analyse : $C_{23}H_{41}ON$

calc. %	C 79,47	H 11,89	O 4,60	N 4,03
tr. %	79,70	11,88	4,96	4,24

Spectre I.R. : bande OH à 3465.

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,56 et 0,82 (méthyles 18 et 19) ; 2,27 (2 N-CH_3) ; multiplet centré sur 3,5 (proton en α d'un alcool secondaire en position 2).

Spectre de masse : M+ à m/e 347 (12%), pic de base à m/e 110 (22,5% Σ_{30}).

ACETOXY-2α OXO-3 PREGNENE-4, 17

1,79g d'oxo-3 prégnène-4 (F 98°) sont mis en solution dans 60ml de tétrachlorure de carbone. On concentre la solution à 50ml pour éliminer l'humidité. On ajoute 1,3g de N-bromosuccinimide et porte à reflux 1 heure. On refroidit et filtre. Après élimination du solvant, on obtient un résidu que l'on reprend par le mélange : acide acétique (18ml), acétate de potassium (4g). On porte à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, on dilue à l'eau et extrait au chlorure de méthylène. Celui-ci est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec. Le résidu rouge est repris par le benzène et filtré sur alumine. Le benzène élue une fraction qui, par recristallisation dans l'éther, fournit 0,257g

d'acétoxy-2α oxo-3 prégnène-4 : F 191° $[\alpha]_D$ + 73° ($CHCl_3$, c = 0,8).

Analyse : $C_{23}H_{34}O_3$

calc.	%	C 77,05	H 9,56
tr.	%	77,22	9,63

Spectre U.V. : bande 244mμ ε = 16320 (dans l'éthanol)

Spectre I.R. : bandes ester à 1750 et 1230 ; bandes cétone conjuguée à 1690 et 1615.

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,63 (CH_3 18) ; 1,34 (CH_3 19) ; 2,17 ($COCH_3$); 5,76 (proton oléfinique en 4), quadruplet centré sur 5,48 (proton en α du groupement ester en position 2. J=5,5c/s et J=14c/s

ESSAI DE SYNTHESE DE L'HYDROXY-2α DIMETHYLAMINO-3β PREGNE PREGNENE-5

257mg d'acétoxy-2α oxo-3 prégnène-4, 17, sont portés à 100° à l'autoclave avec 5ml de diméthylamine, quelques blocs de sulfate de calcium anhydre et une trace d'acide tosylique. Après refroidissement, on reprend par de l'éther que l'on lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium anhydre, filtre et évapore à sec sous vide. On obtient un résidu de 220mg que l'on met en solution dans le méthanol. On ajoute peu à peu un excès de borohydrure de sodium (agitation magnétique) pendant 4 heures. Après dilution à l'eau, on extrait par le chlorure de méthylène. Ce dernier est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre filtré, évaporé à sec, laissant un résidu de 241mg. Par chromatographie sur alumine, on isole une petite quantité de produit cristallisé élué à l'éther identique à l'hydroxy-2β diméthylamino-3β prégnane-5α, 28.

BROMO-2α OXO-3 PREGNANE-5α, 22

9,6g d'oxo-3 prégnane-5α sont mis en solution dans 100ml de tétrahydrofuranne sec. On ajoute 12g. de réactif bromurant (perbromure de triméthylanilinium) peu à peu, en 2 heures. Un précipité de bromure apparaît. On dilue ensuite à l'eau et extrait avec du chlorure de méthylène. Ce dernier est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium sec, filtré et évaporé à sec. Le résidu cristallise

dans le mélange benzène-chlorure de méthylène. Un premier jet permet d'obtenir 4,26g de produit et un deuxième de 3,7g.

F 199° $[\alpha]_D$ + 45° ($CHCl_3$, c = 1,3)

Analyse : $C_{21}H_{33}OBr$

calc. %	C 66,13	H 8,72	Br 20,95
tr. %	66,08	8,59	20,67

Spectre I.R. : bande CO à 1720

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,61 (CH_3 18) et 1,12 (CH_3 19) ; quadruplet centré sur 4,79 (proton en α de l'atome de brome en position 2 ; J = 13c/s et J = 6,5c/s).

EPOXY-2β,3β PREGNANE-5α, 24

7,96g de bromo-2α oxo-3 prégnane-5α, 22, sont mis en solution dans 50ml de tétrahydrofuranne sec. On agite à 0° pendant 15 minutes, avec une solution de 16g de tritertiobutoxy hydrure d'aluminium-lithium dans le même solvant (50ml). On verse ensuite, dans un litre d'une solution aqueuse à 5% d'acide acétique, et l'on extrait à l'éther. Ce dernier est lavé à l'eau bicarbonatée, puis à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec laissant un résidu de 8,157g de bromo-2α hydroxy-3β prégnane-5α.

Ce dernier produit est mis en solution dans un litre d'alcool isopropylique avec 70g de potasse et on porte à 60° la solution, pendant 1 heure 30. On dilue à l'eau et extrait à l'éther. Ce dernier est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec, laissant 6,069g de produit brut. On reprend par du benzène et fait passer sur une colonne de florisil. Le benzène élue une fraction importante qui recristallise dans l'éther (2,449g).

F 96° $[\alpha]_D$ + 52° ($CHCl_3$, c = 1)

Analyse : $C_{21}H_{34}O$

calc. %	C 83,38	H 11,33	O 5,29
tr. %	83,37	11,23	5,44

Spectre de R. M. N. : singulets à 0,54 (CH_3 18) et 0,85 (CH_3 19) ; multiplet centré sur 3,12 (2 protons du cycle époxydique).

Spectre de masse : M+ à m/e 302 (57%), m/e 287 (39%) ; m/e 274 (24%) ; m/e 232 (pic de base) ; m/e 231 (88%) m/e 217 (37%) ; m/e 163 (38%).

HYDROXY-2β DIMETHYLAMINO-3α PREGNANE-5α, 25

513mg d'époxy-2β, 3β prégnane-5α, 24, sont chauffés à 130° à l'autoclave pendant 20 heures, avec un excès de diméthylamine. Après refroidissement, on reprend par du chlorure de méthylène que l'on lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium anhydre, filtre, évapore à sec laissant un résidu de 0,6g qui cristallise dans l'acétone.

F 130° $[\alpha]_D$ + 85° ($CHCl_3$, c = 1,3)

Analyse : $C_{23}H_{41}ON$

calc. %	C 79,47	H 11,89	O 4,60	N 4,03
tr. %	79,26	12,08	4,66	3,96

Spectre I. R. : bande OH à 3450.

Spectre de R. M. N. : singulets à 0,55 (CH_3 18), 0,95 (CH_3 19) et 2,23 (2 N-CH_3) ; multiplet centré sur 3,92 (proton en α d'un alcool secondaire en position 2).

Spectre de masse : M+ à m/e 347 (28%) ; m/e 110 (pic de base ; 20,5% Σ_{30}) ; m/e 58 (16%) ; m/e 71 (23%) ; m/e 84 (13%) ; m/e 97 (14%).

ACETOXY-2α OXO-3 PREGNANE-5α, 26

6g de prégnane-5α one-3, 21, sont mis en solution dans 330ml d'acide acétique. On ajoute 8g de tétracétate de plomb et 17ml de complexe BF_3-éther. On laisse 2 heures 30 à la température ordinaire sous azote, avec agitation. On dilue à l'eau et extrait à l'éther. Celui-ci est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, éva-

poré à sec, laissant un résidu brun pesant 6,985g. Ce produit est filtré sur florisil. Le mélange benzène-hexane (50%) élue 4,56g d'un produit qui cristallise dans le mélange acétone/éthanol.

F 162° $[\alpha]_D$ + 59° ($CHCl_3$, c = 1)

Analyse : $C_{23}H_{36}O_3$

calc. %	C 76,62	H 10,07	O 13,31
tr. %	76,59	10,00	13,08

Spectre I.R. : bandes ester à 1760 et 1240 ; bande CO à 1725.

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,58 (CH_3 18), 1,13 (CH_3 19) et 2,15 ($COCH_3$) ; quadruplet centré sur 5,34 (proton en α du groupement ester en position 2 ; J = 12c/s et J = 7c/s).

HYDROXY-2β DIMETHYLAMINO-3β PREGNANE-5α, 28

1,36g d'acétoxy-2α oxo-3 prégnane-5α, 26, sont placés dans un tube scellé en présence de quelques grains de sulfate de calcium anhydre, une trace d'acide tosylique et un excès de diméthylamine anhydre. Le mélange est chauffé 12 heures à 120°. Après refroidissement, le mélange est repris par le chlorure de méthylène ; celui-ci est lavé à l'eau, séché, filtré, évaporé à sec sous vide laissant un résidu rose clair pesant 1,61g. Celui-ci est dissous dans le méthanol. On ajoute un excès de borohydrure de sodium par petites quantités, pendant 4 heures et en agitant. La solution est finalement diluée à l'eau et épuisée par du chlorure de méthylène qui est lavé, séché, filtré, évaporé à sec, laissant un résidu de 1,38g. Ce résidu est filtré sur alumine désactivée (6% d'eau). Le benzène élue 0,767 g d'un produit que l'on purifie par cristallisations dans l'hexane.

F 156° $[\alpha]_D \neq 0°$ ($CHCl_3$, c = 1)

Analyse : $C_{23}H_{41}ON$

calc. %	C 79,47	H 11,89	O 4,60	N 4,03
tr. %	79,52	11,92	4,76	4,35

Spectre I.R. : bande OH à 3190.

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,56 (CH_3 18) ; 0,99 (CH_3 19) et 2,28 (2 N-CH_3) ; multiplet centré sur 4,05 (proton en α d'un alcool secondaire en position 2).

Spectre de masse : M+ à m/e 347 (35%) ; m/e 110 (pic de base) ; m/e 97 (14%) ; m/e 84 (12%) ; m/e 71 (22%) ; m/e 58 (16%).

HYDROXY-2α DIMETHYLAMINO-3β PREGNANE-5α, 33

2g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 2,8g d'acétate de sodium sont dissous dans 200ml de méthanol et mis à reflux 1/4 d'heure. On filtre et on ajoute 1,125g d'acétoxy-2α oxo-3 prégnane-5α, 26. On met à reflux 3 heures. On dilue à l'eau et extrait par le chlorure de méthylène. Ce dernier, lavé, séché, filtré, évaporé à sec, laisse un résidu de 1,19g. Ce dernier, constitué par l'oxime de l'acétoxy-2α oxo-3 prégnane-5α, 26, est dissous dans l'éther anhydre avec un excès d'hydrure d'aluminium-lithium. On porte à reflux 1 heure après quoi on dilue à l'eau et extrait à l'éther. On obtient, après lavage à l'eau, séchage sur sulfate de sodium anhydre, filtration, évaporation à sec sous vide, un résidu de 0,647g constitué par le mélange des deux amines : hydroxy-2α amino-3β prégnane-5α, 30, et hydroxy-2α amino-3α prégnane-5α, 31.

Ce mélange est mis en solution dans 15ml de formaldéhyde et 15ml d'acide formique et porté à 80° pendant 4 heures. On dilue à l'eau et extrait par du chlorure de méthylène après alcalinisation par la soude. On obtient, après lavage à l'eau, séchage sur sulfate de sodium anhydre, filtration, évaporation à sec sous vide, 714mg d'un produit cristallisé que l'on chromatographie sur alumine Merck. L'élution par le benzène donne 253mg d'un produit qui est l'oxazolidine 32. Par de l'éther contenant 10% d'éthanol, on isole 120mg de cristaux que l'on purifie par recristallisations dans le méthanol et qui sont l'hydroxy-2α diméthylamino-3β prégnane-5α, 33.

F 169° $\quad [\alpha]_D$ + 6° ($CHCl_3$, c = 0,8)

Analyse : $C_{23}H_{41}ON$

calc. %	C 79,47	H 11,89	O 4,60	N 4,03
tr. %	79,50	11,81	4,78	4,47

OXAZOLIDINE, 32

Les fractions éluées au benzène sont purifiées par recristallisations dans l'acétone :

F 146° $[\alpha]_D$ + 96° ($CHCl_3$, c = 1,3)

Analyse : $C_{23}H_{39}ON$

calc. %	C 79,94	H 11,38	O 4,63	N 4,05
tr. %	80,02	11,58	4,37	4,26

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,54 (CH_3 18), 0,76 (CH_3 19) et 2,24 (1 N-CH_3) ; sextuplet à 4,24 (proton en α de l'atome d'oxygène du cycle oxazolidinique ; couplage avec les protons en 1 et le proton en 3 ; deux constantes : J = 6c/s et J = 10,5c/s) ; deux doublets à 4,72 et 3,77 (protons du CH_2 du cycle oxazolidinique couplés avec J = 2,5c/s).

Spectre de masse : pic de base à m/e 98 (11% $\leq_{30}$) ; pics à m/e 302 (9%) ; m/e 344 (38%) ; M+ à m/e 345 (27%).

HYDROXY-2α DIMETHYLAMINO-3α PREGNANE-5α, 34

109mg de l'oxazolidine 32 sont réduits par un excès d'hydrure d'aluminium-lithium, 1 heure à reflux dans le tétrahydrofuranne (25 ml.) . On dilue à l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée, évaporée à sec sous vide laissant un résidu de 118mg qui est chromatographié sur alumine. L'éther élue 59mg de produit que l'on purifie par recristallisations dans l'acétone.

F 135° $[\alpha]_D$ + 78° ($CHCl_3$, c = 1,3)

Analyse : $C_{23}H_{41}ON$

calc. %	C 79,47	H 11,89	O 4,60	N 4,03
tr. %	79,37	12,04	4,63	4,05

Spectre I.R. : bande OH à 3450.

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,54 (CH_3 18), 0,80 (CH_3 19) et 2,36 (2 N-CH_3) ; multiplet centré sur 3,82 (proton en α d'un alcool secondaire en position 2).

Spectre de masse : M+ à m/e 347 (9%) ; m/e 110 (pic de base) ; m/e 58 (15%) ; m/e 71 (23%) ; m/e 84 (12%) ; m/e 97 (13%).

ACETOXY-20β PREGNENE-3(5α), 37

6,2g d'hydrure d'aluminium-lithium sont dissous dans 250ml de diglyme. On ajoute goutte à goutte à 0° et sous azote (agitation magnétique) le mélange : BF_3-éthérate (45ml), diglyme (100ml). L'addition est faite en 1/2 heure et on agite encore 3 heures. On ajoute alors 5g de progestérone. Le mélange est agité 1/2 heure à 0°, puis 1 heure à la température ordinaire. On ajoute 125ml d'anhydride acétique et l'on porte à reflux 1 heure. Après refroidissement, le mélange brun foncé est dilué à l'eau et épuisé par l'éther. Les phases éthérées sont lavées par une solution aqueuse de soude (1/10) puis par l'eau. Elles sont ensuite séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées ét évaporées à sec sous vide. Le résidu brun foncé est repris par de l'hexane et filtré sur alumine Merck. L'hexane élue 4,63g de produit qui est recristallisé plusieurs fois dans l'hexane jusqu'à point de fusion constant.

F 151° $[\alpha]_D$ + 69° ($CHCl_3$, c = 1,1)

Analyse : $C_{23}H_{36}O_2$

calc. %	C 80,18	H 10,53	O 9,29
tr. %	80,10	10,29	9,30

Spectre I.R. : bandes ester à 1740 et 1255.

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,64 (CH_3 18), 0,76 (CH_3 19) et 2 ($COCH_3$) ; doublet à 1,09 et 1,19 (CH_3 21 ; J = 6c/s) ; multiplets centrés sur 5,4 (protons oléfiniques en 3 et 4) et 4,83 (proton en 20 en α du groupement ester).

Spectre de masse : M+ à m/e 344 (75%) ; M-15 à m/e 329 (13%) ; M-60 à m/e 284 (85%) ; M-60-15 à m/e 269 (pic de base).

OXO-20 PREGNENE-5 (5α), 38

4,8g d'acétoxy-20β prégnène-3 (5α) 37 sont dissous dans 200ml de potasse méthanolique 2 N (24g.) et mis à reflux 2 heures 30. Après refroidissement et dilution à l'eau, on épuise par le chlorure de méthylène. Celui-ci est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec et laisse un résidu que l'on met en solution dans 220ml d'acétone. On ajoute goutte à goutte (agitation magnétique) en 1 minute, 3,5ml de réactif de Jones (13) à la température ordinaire. On agite encore 1 minute et l'on verse le mélange dans une solution à 5% de carbonate de potassium. On épuise à l'éther. Ce dernier est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec sous vide laissant un résidu de 4,2g que l'on reprend par le benzène et filtre sur une colonne de florisil. Le benzène élue 3,68g de produit qui est cristallisé trois fois dans le mélange chlorure de méthylène/méthanol.

F 128° $[\alpha]_D$ + 143° ($CHCl_3$, c = 1,3)

Analyse : $C_{21}H_{32}O$

calc. %	C 83,94	H 10,73	O 5,33
tr. %	83,91	11,03	5,44

Spectre I.R. : bande CO à 1713.

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,63 (CH_3 18) ; 0,77 (CH_3 19) et 2,11 ($COCH_3$) ; multiplet centré sur 5,4 (protons oléfiniques en 3 et 4).

Spectre de masse : M+ à m/e 300 (69%) ; m/e 285 (31%) ; m/e 215 (55%) ; m/e 43 (pic de base).

PREGNENE-3 (5α) 39

On met en solution 13g de potasse dans 150ml de glycol. On ajoute 30ml d'hydrate d'hydrazine et 3,7g d'oxo-20 prégnène-3(5α), 38. Le mélange est porté à reflux 1 heure. On chasse alors l'excès d'hydrazine. On laisse ensuite à reflux 17 heures à 195°. Après refroidissement, on dilue à l'eau et épuise par le chlorure de méthylène. Celui-ci est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec sous vide. Le résidu est repris par de l'hexane et filtré sur une colonne d'alumine. L'hexane élue 3g de produit que l'on recristallise dans le mélange chlorure de méthylène-méthanol (rendement calculé à partir de la progestérone : 55%).

F 83-87° $[\alpha]_D$ + 53° ($CHCl_3$, c = 1)

Analyse : $C_{21}H_{34}$

calc.	%	C 88,04	H 11,96
tr.	%	88,08	12,17

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,57 (CH_3 18) ; 0,78 (CH_3 19) ; multiplet centré sur 5,4 (protons oléfiniques en 3 et 4).

EPOXYDO-3α,4α PREGNANE-5α, 40

2,30g d'acide p-nitroperbenzoïque (91) sont dissous dans 500ml de chlorure de méthylène préalablement mis en contact plusieurs heures avec du carbonate de potassium filtré. On ajoute peu à peu (agitation magnétique) en 1/2 heure et à la température ordinaire 3,20g de prégnène-3 (5α) 39. Après 6 heures d'agitation, le mélange est traité par une solution de soude à 5%, puis par une solution bicarbonatée à 5% et lavé à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évapore à sec. Le résidu (3,4g) est repris par le benzène et filtré sur une colonne de florisil. Le benzène élue 3,2g de produit qui cristallise dans le méthanol.

F 102° $[\alpha]_D$ + 29° ($CHCl_3$, c = 1,2)

Analyse : $C_{21}H_{34}O$

calc.	%	C 83,38	H 11,33	O 5,29
tr.	%	83,37	11,35	5,35

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,57 (CH_3 18), 0,78 (CH_3 19) ; multiplet centré sur 3,12 (proton en 3) et 2,68 (proton en 4).

Spectre de masse : M+ à m/e 302 (38%) ; M-15 à m/e 287 (31%) M-18 à m/e 284 (32%) ; M-15-18 à m/e 269 (25%) ; m/e 232 (30%) ; m/e 231 (40%) ; pic de base à m/e 81.

HYDROXY-3α ACETOXY-4β PREGNANE-5α, 41

3g d'époxydo-3α,4α prégnane-5α, 40, sont dissous dans 200ml d'acide acétique fraîchement distillé et la solution est chauffée au bain d'huile à 95° pendant 4 heures. On évapore à sec sous vide, reprend par du benzène et filtre sur florisil. Par cristallisation dans le mélange chlorure de méthylène/hexane de l'éluat benzène/éther, on obtient 1,58g de produit.

F 168° $[\alpha]_D$ + 8° ($CHCl_3$, c = 1)

Analyse : $C_{23}H_{38}O_3$

calc. %	C 76,19	H 10,57
tr. %	76,19	10,58

Spectre I.R. : bande OH à 3380 ; bandes ester à 1735 et 1245.

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,57 (CH_3 18) ; 1,01 (CH_3 19) ; 2,07 ($COCH_3$) ; multiplets centrés sur 3,85 (proton en 3 en α de l'hydroxyle) ; 4,76 (proton en 4 en α du groupement ester).

OXO-3 ACETOXY-4β PREGNANE-5α, 42

1g d'hydroxy-3α acétoxy-4β prégnane-5α, 41, est dissous dans 100ml d'acétone. On ajoute goutte à goutte à la température ordinaire et en 1 minute 2ml de réactif de Jones (15) (agitation magnétique). On agite encore une minute après l'addition et l'on jette le mélange dans une solution aqueuse à 5% de carbonate de potassium que l'on épuise ensuite à l'éther. Ce dernier est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec sous vide et laisse un résidu de 1g qui cristallise dans l'hexane.

F 129° $[\alpha]_D$ + 86° ($CHCl_3$, c = 1,2)

Analyse : $C_{23}H_{36}O_3$

calc. %	C 76,62	H 10,07
tr. %	76,74	10,00

Spectre I.R. : bandes ester à 1760 et 1240 ; bande CO à 1728.

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,57 (CH_3 18) ; 1,13 (CH_3 19) et 2,09 ($COCH_3$) ; multiplet centré sur 4,98 (proton en α du groupement ester en position 4).

OXIME DE L'OXO-3 ACETOXY-4β PREGNANE-5α, 50

0,6g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,4g d'acétate de sodium sont dissous dans 40ml de méthanol et portés à reflux 1/4 d'heure.

On ajoute 180mg d'oxo-3 acétoxy-4β prégnane-5α, 42. On met à reflux 3 heures. Après refroidissement, la solution est diluée à l'eau et épuisée par du chlorure de méthylène. Celui-ci est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec, laissant un résidu de 0,195g qui cristallise dans le méthanol.

F 186° $[\alpha]_D$ - 18° ($CHCl_3$, c = 1)

Analyse : $C_{23}H_{37}O_3N$

calc. %	C 73,56	H 9,93	O 12,78	N 3,73
tr. %	73,71	10,02	12,53	3,93

Spectre I.R. : bande OH à 3380 ; bandes ester à 1725 et 1242.

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,56 (CH_3 18) ; 1,1 (CH_3 19) et 2,01 ($COCH_3$) ; multiplet centré sur 5,38 (proton en α du groupement ester en 4).

OXO-3 ACETOXY-4α PREGNANE-5α, 43

1,1g d'oxo-3 acétoxy-4β prégnane-5α, 42, sont dissous dans 20ml d'acide acétique fraîchement distillé. On ajoute 5 gouttes d'acide bromhydrique redistillé. Le mélange, légèrement jaune, est laissé une nuit à la température ordinaire. On évapore à sec sous vide. On obtient un résidu brun. Celui-ci est repris par le benzène et filtré sur florisil. Le benzène élue 840mg de produit qui cristallise dans l'hexane.

F 161° $[\alpha]_D$ - 25° ($CHCl_3$, c = 1,3)

Analyse : $C_{23}H_{36}O_3$

calc. %	C 76,62	H 10,07
tr. %	76,39	10,21

Spectre I.R. : bandes ester à 1758 et 1230 ; bande CO à 1732.

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,59 (CH_3 18) ; 1,14 (CH_3 19) ; 2,14 ($COCH_3$) ; multiplet centré sur 5,08 (proton en α du groupement ester en position 4).

HYDROXY-4α DIMETHYLAMINO-3β PREGNANE-5α, 49

3,5g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 2,20g d'acétate de sodium sont dissous dans 200ml de méthanol et mis à reflux 1/4 d'heure. On ajoute 0,98g d'oxo-3 acétoxy-4α prégnane-5α, 43. On remet à reflux 3 heures. Après refroidissement, la solution est diluée à l'eau et épuisée par du chlorure de méthylène. Celui-ci est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec et laisse un résidu de 0,967g d'oxime.

Ce résidu est dissous tel quel dans 150ml d'éther anhydre. On ajoute un excès d'hydrure d'aluminium-lithium et l'on porte à reflux 1 heure. Après refroidissement, on dilue à l'eau et extrait à l'éther. L'éther est lavé à l'eau distillée, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré et évaporé à sec sous vide laissant un résidu blanc pulvérulent à 0,66g. Ce produit est le mélange de deux amino-alcools : amino-3α hydroxy-4α prégnane-5α et amino-3β hydroxy-4α prégnane-5α, 45 et 46. On le dissout dans 30ml d'acide formique et 30ml de formaldéhyde et l'on porte à 80° pendant 4 heures. Après dilution à l'eau glacée et alcalinisation par la soude, on épuise par le chlorure de méthylène. Celui-ci, lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec sous vide, laisse un résidu de 0,76g contenant essentiellement deux produits(chromatoplaque). Par chromatographie sur alumine Merck, le benzène élue 345mg d'un produit qui cristallise dans l'acétone (oxazolidine 47) ; l'éther additionné de 5% d'éthanol élue 180mg d'un produit qui cristallise dans le méthanol. Par sublimation et recristallisation, on obtient le produit 49.

F 185° $[\alpha]_D$ + 20° ($CHCl_3$, c = 1)

Analyse : $C_{23}H_{41}ON$

calc. %	C 79,47	H 11,89	N 4,03
tr. %	79,72	11,69	4,29

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,56 (CH_3 18) ; 0,83 (CH_3 19) ; 2,27 (2 N-CH_3) ; multiplet centré sur 3,30 (proton en α d'un alcool secondaire en position 4).

Spectre de masse : M+ à m/e 347 ; pic de base à m/e 84.

OXAZOLIDINE, 47 cristallise dans l'acétone

F 141° $[\alpha]_D$ - 74° ($CHCl_3$, c = 1,3)

Analyse : $C_{23}H_{39}ON$

calc. %	C 79,94	H 11,38	N 4,05
tr. %	79,81	11,13	4,09

Spectre de R. M. N. : singulets à 0,55 (CH_3 18) ; 0,77 (CH_3 19) ; 2,23 (1 N-CH_3) ; deux doublets à 4,66 et 3,73 (protons du CH_2 du cycle oxazolidinique couplés avec J = 2,5c/s).

Spectre de masse : M+ à m/e 345 (35%) ; M-1 à m/e 344 (35%) ; M-15 à m/e 330 (5%) ; pics à m/e 316 (22%), m/e 315 (23%), m/e 286 (34%), m/e 271 (24%), m/e 124 (44%), m/e 84 (pic de base).

HYDROXY-4α DIMETHYLAMINO-3α PREGNANE-5α, 48

Ce produit a été obtenu à partir de l'oxazolidine 47 par une technique identique à celle utilisée pour l'ouverture de l'oxazolidine 32. Ce produit 48 n'a pu être obtenu cristallisé dans de bonnes conditions.

$$[\alpha]_D - 52° \quad (CHCl_3,\ c = 1,2)$$

Analyse : $C_{23}H_{41}ON$

calc. %	C 79,47	H 11,89	N 4,03
tr. %	79,52	11,89	4,29

Spectre de R. M. N. : singulets à 0,55 (CH_3 18) ; 0,82 (CH_3 19) ; 2,36 (2 N-CH_3) ; multiplet vers 3,30 (proton en α de l'alcool secondaire en position 4).

EPOXYDO-3β,4β PREGNANE-5α, 55

1,6g d'hydroxy-3α acétoxy-4β prégnane-5α, 41, sont dissous dans 30ml de pyridine anhydre. On ajoute 4ml de chlorure de méthane sulfonyle et on laisse au repos à la température ordinaire pendant 12 heures. On ajoute ensuite de la glace, de l'acide chlorhydrique, et on extrait par du chlorure de méthylène. Celui-ci, lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec sous vide, laisse un résidu rouge foncé que l'on reprend par du benzène et filtre sur alumine. Le benzène élue un produit jaune (1g) qui est mis

en solution dans 250ml de potasse méthanolique 0,05 N. On met à reflux 2 heures 30. Après refroidissement, on dilue à l'eau et extrait par du chlorure de méthylène. Celui-ci est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec sous vide. Le résidu est de nouveau repris par le benzène et filtré sur alumine. Le benzène élue un produit qui, par recristallisations dans le mélange chlorure de méthylène/méthanol, donne 0,36g de produit.

F 140° $[\alpha]_D$ + 15° ($CHCl_3$, c = 1,3)

Analyse : $C_{21}H_{34}O$

calc. %	C 83,38	H 11,33
tr. %	83,46	11,37

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,55 (CH_3 18) ; 0,95 (CH_3 19) ; multiplet centré sur 3 (protons du cycle époxydique).

HYDROXY-4β DIMETHYLAMINO-3α PREGNANE-5α, 56

360mg d'époxydo-3β,4β prégnane-5α, 55, sont chauffés à l'autoclave avec un excès de diméthylamine anhydre à 130° pendant 12 h. Après refroidissement, l'excès de réactif est chassé et le résidu repris par du chlorure de méthylène. Celui-ci est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec sous vide. Le résidu cristallise dans l'acétone en belles aiguilles.

F 145° $[\alpha]_D$ + 17° ($CHCl_3$, c = 1)

Analyse : $C_{23}H_{41}ON$

calc. %	C 79,47	H 11,89	N 4,03
tr. %	79,65	12,06	3,97

Spectre de R.M.N. : singulets à 0,55 (CH_3 18) ; 1,05 (CH_3 19) ; 2,27 (2 N-CH_3) ; multiplet centré sur 3,82 (proton en α de l'alcool secondaire en position 4).

HYDROXY-4β DIMETHYLAMINO-3β PREGNENE-5, 58

3,75g de diméthylamino-3β prégnène-5, 57, sont ajoutés à une solution de 6g d'anhydride sélénieux dans 65ml d'eau. On porte à reflux sous azote pendant 3 heures 30. Après refroidissement, on alcalinise par de l'ammoniaque, dilue à l'eau distillée et épuise par

le chlorure de méthylène. Celui-ci est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre filtré, évaporé à sec sous vide laissant un résidu foncé d'environ 4g. Ce dernier est repris par du benzène et chromatographié sur alumine Merck. Après élution par le benzène du produit de départ non oxydé, l'éther élue 0,63g de produit que l'on purifie par cristallisations dans l'éther.

F 138° $[\alpha]_D$ - 56° ($CHCl_3$, c = 0,8)

Analyse : $C_{23}H_{39}ON$

calc. %	C 79,94	H 11,38	N 4,05
tr. %	80,08	11,44	4,01

Spectre de R. M. N. : singulets à 0,59 (CH_3 18) ; 1,22 (CH_3 19) ; 2,33 (2 N-CH_3) ; multiplets centrés sur 5,7 (proton oléfinique en 6) et 4,14 (proton en α de l'hydroxyle en position 4).

HYDROXY-4β DIMETHYLAMINO-3β PREGNANE-5α, 59

230mg d'hydroxy-4β diméthylamino-3β prégnène-5, 58, sont dissous dans 30ml d'acide acétique. On agite pendant 12 heures en atmosphère d'hydrogène en présence de 0,6g de charbon palladié. Le catalyseur est ensuite filtré et le filtrat évaporé à sec sous vide. Le résidu est repris par de l'eau ammoniacale et épuisé par du chlorure de méthylène. Ce dernier est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré, évaporé à sec sous vide. Le résidu présente deux taches en chromatoplaque. On chromatographie sur alumine. Après élution par le benzène d'une fraction non cristallisée, l'éther élue un produit qui cristallise en belles aiguilles dans le méthanol.

F 137° $[\alpha]_D$ + 32° ($CHCl_3$, c = 1)

Analyse : $C_{23}H_{41}ON$

calc. %	C 79,47	H 11,89	N 4,03
tr. %	79,33	11,91	4,33

Spectre de R. M. N. : singulets à 0,56 (CH_3 18) ; 1,04 (CH_3 19) ; 2,28 (2 N-CH_3) ; multiplet centré sur 3,77 (proton en α de l'hydroxyle en position 4).

x

x x

CONCLUSION

Six alcaloïdes ont été retirés des feuilles de l'Holarrhena antidysenterica (L.) Wall., de deux provenances différentes, et leur structure démontrée par des méthodes physiques (résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse, spectrométrie I.R., dichroïsme circulaire) et chimiques.

La plante originaire du Viet-Nam a fourni l'HOLADYSINE et l'HOLADYSAMINE.

- L'holadysine a été dégradée en un dérivé, le méthylamino-3α prégnène-5, obtenu à partir de l'holamine, alcaloïde de structure connue (amino-3α oxo-20 prégnène-5) extrait de l'Holarrhena floribunda. L'holadysine est le méthylamino-3α oxo-16 prégnène-5.

- L'holadysamine a été dégradée en un dérivé, le méthylamino-3α prégnane-5α, obtenu à partir de la funtumine, alcaloïde de structure connue (amino-3α oxo-20 prégnane-5α) extrait du Funtumia latifolia. L'holadysamine est le méthylamino-3α hydroxy-20α prégnadiène-5, 16.

Les feuilles en provenance des Indes ont fourni la KURCHILINE, la KURCHIPHYLLINE, la KURCHIPHYLLAMINE et la KURCHALINE. Les trois premières substances ont été dégradées en un dérivé commun, l'hydroxy-2α diméthylamino-3β prégnane-5α, dont la synthèse a été réalisée en même temps que celle des trois autres hydroxy-2 diméthylamino-3 prégnane-5α diastéréoisomères.

- La kurchiline est l'hydroxy-2α diméthylamino-3β oxo-20 prégnène-5.
- La kurchiphylline est l'hydroxy-2α diméthylamino-3β oxo-16 prégnène-5.
- La kurchiphyllamine est l'hydroxy-2α méthylamino-3β oxo-16 prégnène-5.

- La kurchaline, enfin, a été isolée en très petite quantité à l'aide de la chromatographie sur couche mince préparative. Sa structure est donnée par les méthodes physiques. C'est le dihydroxy-2α, 16α diméthylamino-3β prégnadiène-5, 17(20) trans.

Cette étude a été complétée par la synthèse des quatre diméthylamino-3 hydroxy-4 prégnane-5α diastéréoisomères, ce qui a permis de faire l'étude complète, en spectrométrie I.R., des liaisons hydrogène des diméthylamino-3 stéroïdes β-hydroxylés.

Enfin, la fragmentation en spectrométrie de masse des β-amino-alcools stéroïdiques a été étudiée dans un dernier chapître.

Ces deux dernières techniques peuvent être d'une grande utilité dans la détermination des structures de nouveaux β-amino-alcools stéroïdiques.

x

x x

BIBLIOGRAPHIE

1 - M. ANDRAC et C. PREVOST, Bull. Soc. Chim., 1964, p. 2284.

2 - S. J. ANGYAL et C. G. MacDONALD, J. Chem. Soc., 1952, p. 686.

3 - H. AUDIER, M. FETIZON et W. VETTER, Bull. Soc. Chim., 1963, 1971.

4 - H. AUDIER, J. BOTTIN, A. DIARA, M. FETIZON, P. FOY, M. GOLFIER, W. VETTER, Bull. Soc. Chim., 1964, p. 2292.

5 - H. AUDIER, S. BORY, M. FETIZON, P. LONGEVIALLE et R. TOUBIANA, Bull. Soc. Chim., 1964, p. 3034.

6 - C. BEARD, J. M. WILSON, H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 269.

7 - W. R. BENN et R. M. DODSON, J. Org. Chem., 1964, 29, 1142.

8 - W. R. BENN, R. TIBERI et A. L. NUSSBAUM, J. Org. Chem., 1964, 29, 3712.

9 - A. BERTHO, G. von SCHUCKMANN et W. SCHONBERGER, Ber., 1933, 66, 786.

10 - A. BERTHO, Arch. Pharm. Berl., 1939, 277, 237.

11 - A. BERTHO, W. SCHONBERGER, L. KALTENHORN, Ann., 1947, 557, 220.

12 - cf. N. S. BHACCA et D. H. WILLIAMS, Applications of NMR spectroscopy in organic chemistry, Holden Day, 1964, p. 121.

13 - K. BIEMANN "Mass spectrometry. Organic chemical applications", McGraw-Hill Book C°, 1962 (a) p. 342 ; (b) p. 87 ; (c) p. 115.

14 - N. G. BISSET, Ann. Bogor., 1958, 3, 105 ; 1961, 4, 65.

15 - K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES, B. C. L. WEEDON, J. Chem. Soc., 1946, 39.

16 - E. A. BRAUDE, Quart. Rev., 1950, 404.

17 - H. C. BROWN et R. F. McFARLIN, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 5372.

18 - H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON et C. DJERASSI, Monat., 1962, 93, 1033.

19 - L. CAGLIOTI, G. CAINELLI, G. MAINA et A. SELVA, Gaz. Chim. Ital., 1962, 92, 309.

20 - L. CAGLIOTI, G. CAINELLI, G. MAINA et A. SELVA, Tetrahedron, 1964, 20, 959.

21 -G. C. CASINOVI, J. A. GARBARINO, G. B. MARINI-BETTOLO, Chem. and Ind., 1961, p. 253.

22 -G. C. CASINOVI, F. DELLE MONACHE, G. GRANDOLINI, G. B. MARINI-BETTOLO et H. H. APPEL, Chem. and Ind., 1963, p. 984.

23 - A. CAVE, Thèse Sciences Paris 1962 (a) p. 49 ; (b) p. 65 ; (c) p. 88 ; (d) p. 51.

24 -L. E. CODD in "Flora of southern Africa" by R. A. DYER, L. E. CODD, H. B. RYCROFT, 1963, 26, p. 263.

25 - A. C. COPE et E. M. HANCOCK, J. Amer. Chem. Soc., 1942, 64, 1503.

26 - C. DJERASSI et J. FISHMAN, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 4291.

27 - C. DJERASSI, J. P. KUTNEY, M. SHAMMA, J. N. SCHOOLERY, L. F. JOHNSON, Chem. Ind., 1961, p. 210.

28 - L. DOLEJS, V. HANUS, V. CERNY, F. SORM, Coll. Czech. Chem. Comm., 1963, 28, 1584.

29 - G. DREFAHL et H. H. HORHOLD, Ber., 1961, 94, 1657.

30 - A. T. DUTTA, B. K. GHOSH et J. C. GUPTA, Ind. J. Med. Res., 1950, 38, 467.

31 - Elsevier's Encyclopedia of Organic Chemistry - Springer-Verlag, 1962, 14(s).

32 - W. ESCHWEILER, Ber., 1905, 38, 880.

33 - J. FAJKOS, Coll. Czech. Chem. Comm., 1959, 24, 2284.

34 - H. FAVRE, R. D. HAWORTH, J. McKENNA, R. G. POWELL, G. H. WHITFIELD, J. Chem. Soc., 1953, 1115.

35 - L. FIESER et M. FIESER, "Steroids" Reinhold Publ. C° 1959, (a) p. 289 ; (b) p. 178 ; (c) p. 271.

36 - A. FURST et P. A. PLATTNER, Helv. Chim. Acta, 1949, 32, 275.

37 - A. FURST et R. SCOTONI, Helv. Chim. Acta, 1953, 36, 1332.

38 - GAYLORD, "Reduction with complex metal hydrides" Interscience publ. Inc., New-York, 1956, p. 636.

39 - E.Gil-Av J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 1602.

40 - R. GOUTAREL "Les alcaloïdes stéroïdiques des Apocynacées" Hermann Paris, 1964, (a) p. 24 ; (b) p. 75 ; (c) p. 193 ; (d) p. 195.

41 - R. GOUTAREL, C. CONREUR et J. PARELLO, Bull. Soc. Chim., 1963, p. 2401.

42 - M.B. GREEN et W.J. HICKINBOTTOM, J. Chem. Soc., 1957, p. 3262 ; p. 3270.

43 - R. HAINES, Trans. Med. Soc. Bombay, 1858, 4, 28.

44 - R. HAINES, Pharm. J., 1865, 6, 432.

45 - H.B. HENBEST, D.N. JONES, G.P. SLATER, J. Chem. Soc., 1961, p. 4472.

46 - A. HENSNER, Ber., 1954, 87, 1063.

47 - M.E. HERR et F.W. HEYL, J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 3627.

48 - F.W. HEYL et M.E. HERR, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 1918.

49 - M.-M. JANOT, X. LUSINCHI, R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1961, p. 2109.

50 - M.-M. JANOT, F.X. JARREAU, M. TRUONG-HO, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1963, p. 1555.

51 - M.-M. JANOT, P. LONGEVIALLE, R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1964, p. 2158.

52 - J.L. JOHNSON, M.E. HERR, J.C. BABCOCK, A.E. FONKEN, J.E. STRAFFORD, F.W. HEYL, J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 430.

53 - A. KASAL, A. PALAKOVA, A.V. KAMERNITZKY, L. LABLER, V. CERNY, Coll. Czech. Chem. Comm., 1963, 28, 1189.

54 - Q. KHUONG-HUU, Thèse Sciences, Paris 1960.

55 - Q. KHUONG-HUU, L. LABLER, M. TRUONG-HO et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1964, p. 1564.

56 - W. KLYNE "The chemistry of steroids", Methuen & C°, London, 1957, p. 55.

57 - L. KNORR et H. MATTHES, Ber., 1901, 34, 3484.

58 - R. KWOCK et M.E. WOLFF, J. Org. Chem., 1963, 28, 423.

59 - L. LABLER et V. CERNY, Chem. Listy, 1957, 51, 2344.

60 - L. LABLER, J. HORA, V. CERNY, Coll. Czech. Chem. Comm., 1963, 28, 1584.

61 - L. LABLER et F. SORM, Coll. Czech. Chem. Comm., 1963, 28, 2345.

62 - R.E. MARKER et E.J. LAWSON, J.Amer. Chem. Soc., 1939, 61, 586.

63 - A. MARQUET et J. JACQUES, Tet. Letters, 1959, n° 9, p. 24.

64 - J.A. MARSHALL et W.S. JOHNSON, J.Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 1485.

65 - J.A. MARSHALL et W.S. JOHNSON, J.Org. Chem., 1963, 28, 421.

66 - H. OSAKA, Chem. Pharm. Bull., 1962, 10, 404 et 417.

67 - R.E. PARKER et N.S. ISAACS, Chem. Rev., 1959, 59, 737.

68 - J. PATAKI, G. ROSENKRANZ, C. DJERASSI, J.Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 5375.

69 - Z. PELAH, M.A. KIELCZEWSKI, J.M. WILSON, M. OHASHI, H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI, J.Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 2470.

70 - Z. PELAH, D.H. WILLIAMS, H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI, J.Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 3722.

71 - Z. PELAH, D.H. WILLIAMS, H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI, J.Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 574.

72 - H. PFANZ et G.H. KIRCHNER, Ann., 1958, 614, 149.

73 - K. PONSOLD, J. Prakt. Chem., 1963, 20, 5-6, p. 331.

74 - P.N. RAO, H.R. GOLLBERG et L.R. AXELROD, J. Org. Chem., 1963, 28, 270.

75 - H. ROSTOCK et E. SEEBECK, Helv. Chim. Acta, 1958, 41, 11.

76 - J. SICHER, F. SIPOS et M. TICHY, Coll. Czech. Chem. Comm., 1961, 26, 847.

77 - S. SIDDIQUI et P.P. PILLAY, J. Indian Chem. Soc., 1932, 9, 553.

78 - S. SIDDIQUI et P.P. PILLAY, J. Indian Chem. Soc., 1933, 10, 673.

79 - S. SIDDIQUI, J. Indian Chem. Soc., 1934, 11, 283.

80 - S. SIDDIQUI, Proc. Indian Acad. Sci., 1936, 3A, 249.

81 - M. SVOBODA, M. TICHY, J. FAJKOS et J. SICHER, Tet. Letters, 1962, n°16, 717.

82 - M. TICHY, J. SIPOS et J. SICHER, Coll. Czech. Chem. Comm., 1962, 27, 2907.

83 - M. TOMITA, S. UYEO, Jr. et T. KIKUCHI, Tet. Letters, 1964, n°18, 1053.

84 - K. TORI, T. KOMENO, T. NAKAGAWA, J. Org. Chem., 1964, 29, 1136.

85 - K. TORI et E. KONDO, Steroids, 1964, 4, 713.

86 - M. TRUONG-HO, X. MONSEUR, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1962, p. 2332.

87 - R. TSCHESCHE et K. WIENSZ, Ber., 1958, 91, 1504.

88 - R. TSCHESCHE et P. OTTO, Ber., 1962, 95, 1144.

89 - R. TSCHESCHE, I. MORNER et G. SNATZKE, Ann., 1963, 670, 103.

90 - R. TSCHESCHE et H. OCHENFELS, Ber., 1964, 97, 2316.

91 - R. TSCHESCHE et H. OCKENFELS, Ber., 1964, 97, 2326.

92 - L. VELLUZ, Angew. Chem., 1961, 73, 603.

93 - W. VETTER, P. LONGEVIALLE, F. KHUONG-HUU-LAINE, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1963, p. 1324.

94 - M. VILKAS, Bull. Soc. Chim., 1959, p. 1401.

95 - H. WARNECKE, Ber., 1886, 19, 60.

96 - H. WARNECKE, Arch. Pharm. Berlin, 1888, (3), 26, 248.

97 - K. L. WILLIAMSON et W. S. JOHNSON, J. Org. Chem., 1961, 26, 4563.

98 - R. F. ZURCHER, Helv. Chim. Acta, 1961, 44, 1380.

oo0oo

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

ESSAI DE CLASSIFICATION DES MECANISMES DE FRAGMENTATION DES MOLECULES ORGANIQUES EN SPECTROMETRIE DE MASSE

Vu et approuvé :

Paris, le 23 mars 1965
Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Marc ZAMANSKY

Vu
et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie
de Paris,

Jean ROCHE

AGEMP